

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Pulswellentransitzeit als Parameter zur Abschätzung des intravasalen Flüssigkeitsstatus: Ein
Vergleich mit transthorakaler Echokardiographie bei Maßnahmen zur Beeinflussung der
Hämodynamik bei gesunden Freiwilligen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Fabienne Goss
aus Heppenheim

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 19.02.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung	7
2 Literaturdiskussion	9
2.1 Physiologische Grundlagen	9
2.1.1 Hämodynamisches System.....	9
2.1.3 Normovolämie	10
2.1.4 Volumenreagibilität.....	10
2.2 Perioperatives Flüssigkeitsmanagement	12
2.2.1 Liberale vs. Restriktive Flüssigkeitstherapie	12
2.2.2 Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie	13
2.3 Hämodynamisches Basismonitoring	16
2.3.1 Arterieller Blutdruck.....	16
2.3.2 Elektrokardiogramm	17
2.3.3 Pulsoxymetrie	18
2.4 Ausgewählte Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumen	20
2.4.1 Pulmonalarterielle Thermodilution.....	20
2.4.2 Transpulmonale Indikatordilution	20
2.4.3 Transthorakale Echokardiographie	20
2.5 Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität	22
2.5.1 Dynamische Vorlastparameter	22
2.5.2 Pulswellentransitzeit.....	25
3 Material und Methoden	29
3.1 Material	29
3.2 Methoden	30
3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation.....	30

3.2.2 Transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	31
3.2.3 Beschreibung der Manöver zur Beeinflussung der Hämodynamik	33
3.2.4 PWTT-Messung	35
3.2.5 Studienaufbau und Studiendurchführung	36
3.2.6 Statistische Auswertung	36
4 Ergebnisse	38
4.1 Studienpopulation	38
4.2 Änderung der PWTT nach verschiedenen Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik	39
4.3 Änderung der übrigen Parameter nach verschiedenen Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik	45
4.4 Vergleich der prozentualen Änderungen der Parameter PWTT, SV, HF und MAP nach jedem Manöver	51
4.5 Assoziation von Änderungen der PWTT und Änderungen von SV, HZV, HF und MAP	53
5 Diskussion	56
6 Zusammenfassung	62
7 Literaturverzeichnis	63

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
COHb	Carboxyhämoglobin
EEO	End expiratory occlusion test
EKG	Elektrokardiogramm
esCCO	Estimated continous cardiac output
GDT	Goal-directed therapy
HbF	Fetales Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MetHb	Methämoglobin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PEP	Präejektionsperiode
PI	Perfusionsindex
PLR	Passive-Leg-Raise
Δ PP	Beatmungsbedingte Schwankungen des arteriellen Blutdrucks
PWD	Pulswellendoppler
PWTT	Pulswellentransitzeit

QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
spO2	Funktionelle Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation, Schwankungen des Schlagvolumens
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTI	Velocity time integral, Geschwindigkeits-Zeit-Integral
ZVD	Zentraler Venendruck

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Linksventrikuläre Funktionskurve.....	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung der arteriellen Pulsdruckkurve	16
Abbildung 3: Schematische Darstellung einer EKG-Kurve	18
Abbildung 4: Schematische Darstellung der arteriellen Druckkurve über einen Atemzug mit Veranschaulichung der dynamischen Vorlastparameter beatmungsbedingte Schwankungen des arteriellen Blutdrucks (ΔPP) und Schlagvolumenvariation (SVV) sowie deren Berechnung.	23
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Pulswellentransitzeit	26
Abbildung 6: Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes in der parasternal langen Achse.....	32
Abbildung 7: Pulswellen-Doppler über dem LVOT im Fünfkammerblick.....	32
Abbildung 8: Durchführung des PLR.....	33
Abbildung 9: Versuchsaufbau Valsalva-Manöver.....	35
Abbildung 10: Verteilung der PWTT-Werte stratifiziert nach Zeitpunkt und Manöver, alle Perioden zusammengefasst	40
Abbildung 11: Mittlere Änderung der PWTT-Parameter mit 95% Konfidenzintervall gruppiert nach Zeitpunkt und Manöver	44
Abbildung 12: Verteilung der Parameter MAP, HF, HZV und SV zu den Zeitpunkten t0 (Baseline), t1 (Messung nach einer Minute), t2 (Messung nach fünf Minuten) und t end (Endmessung), alle Perioden zusammengefasst.....	46
Abbildung 13: Mittlere Änderung der Parameter MAP, HF, HZV, SV mit 95% Konfidenzintervall gruppiert nach Zeitpunkt und Manöver.....	50
Abbildung 14: Mittlere prozentuale Änderung der Parameter PWTT, SV, HF und MAP bei jedem Manöver	51

Abbildung 15: Assoziation der Änderungen von SV, HZV, HF und MAP mit PWTT-Parametern	55
Tabelle 1: Quantitative Merkmale der Studienpopulation	38
Tabelle 2: Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (SD) der verschiedenen PWTT-Werte	39
Tabelle 3: Test auf Fixed Effekte	41
Tabelle 4: Mittlere Änderung der PWTT zwischen Baseline, 1. Messung nach den Manövern (t1), 2. Messung nach den Manövern (t2) und der Endmessung (Ende).....	43
Tabelle 5: Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (SD) der Parameter SV, HZV, MAP und HF	45
Tabelle 6: Mittlere Änderung der Parameter SV, HZV, MAP und HF zwischen Baseline, 1. Messung nach den Manövern (t1), 2. Messung nach den Manövern (t2) und der Endmessung (Ende)	49
Tabelle 7: Korrelation der Änderung von SV, HZV, HF und MAP mit PWTT-Parametern für die Manöver PLR, Aufstehen, Valsalva und Stufen-Test	53

1 Einleitung

„Flüssigkeiten müssen als Medikamente betrachtet werden, die schwerwiegende unerwünschte Wirkungen und eine unbeständige Wirksamkeit haben.“ (1)

Das korrekte Flüssigkeitsmanagement stellt eine tägliche Herausforderung für die Arbeit in der Anästhesie und Intensivmedizin dar. Dabei sind hämodynamische Stabilität und Aufrechterhaltung der Normovolämie Voraussetzung, um das Ziel einer adäquaten Gewebepfusion und Oxygenierung zu erreichen (2). Sowohl eine Hypo- als auch eine Hypervolämie sind mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert.

Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass durch eine zielgerichtete und individuelle Flüssigkeitstherapie das Outcome operativ versorgter Patienten/Patientinnen verbessert wird (3). Neben einer Verbesserung der ärztlichen Versorgung gilt es auch ökonomische Aspekte zu betrachten. Die zielgerichtete Flüssigkeitstherapie führt zu einer relativen Kosteneinsparung, welche auf eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer und einen Rückgang der Behandlungskosten postoperativer Komplikationen zurückzuführen ist (4, 5, 6).

Der über Jahre andauernde Meinungsstreit zwischen restriktiver und liberaler Flüssigkeitstherapie ist im Grunde von der Fragestellung abgelöst, wie Volumenreagibilität (die Reaktion des Herzzeitvolumens auf eine Vorlasterhöhung) und intravasaler Flüssigkeitsstatus bestmöglich mit einer standardisiert einsetzbaren, nicht-invasiven Überwachungsmethode vorausgesagt werden können.

Ein ideales Überwachungsverfahren muss in der Lage sein, die therapeutische Entscheidung zu beeinflussen und das Outcome zu verbessern. Darüber hinaus sollte es einen relevanten, interpretierbaren, reproduzierbaren und kontinuierlichen Parameter abbilden. Des Weiteren sollte das Überwachungsverfahren anwenderfreundlich sein, schnell und bettseitig verfügbar, kostengünstig und wenig invasiv (7). In den letzten Jahren gab es viele Ansätze zu nichtinvasiven hämodynamischen Überwachungsmethoden, die derzeit allerdings noch nicht in der Lage sind, aufwändigere klinisch akzeptierte Verfahren zu ersetzen (8).

In der vorliegenden Arbeit wird der Parameter Pulswellentransitzeit (PWTT) als möglicher Überwachungsparameter im zielgerichteten Flüssigkeitsmanagement wissenschaftlich untersucht. Die Berechnung der PWTT ist aus Elektrokardiographie (EKG) und Pulsoxymetrie, beides Maßnahmen des Standardmonitorings, möglich. Sie entspricht der Zeit von der Spitze der R-Zacke im EKG bis zum Anstiegspunkt der Druckkurve in der Pulsoxymetrie (9). Vor dem Hintergrund des Bedarfs einer adäquaten Flüssigkeitstherapie

stellt sich die Frage, ob die PWTT in der Lage ist, Änderungen der Hämodynamik im Sinne einer Volumenverschiebung abbilden zu können.

Hierzu wird eine prospektive Beobachtungsstudie an gesunden, freiwilligen Testpersonen (N=24) durchgeführt. Gemessen wird die PWTT mittels LifeScope® Modell J BSM-9101 der Firma Nihon Kohden Europe GmbH. Primäres Ziel ist der Vergleich der PWTT-Messung mit Schlagvolumen und Herzzeitvolumen (ermittelt aus transthorakaler Echokardiographie als klinisch akzeptierten Standard) bei verschiedenen Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik. Dazu werden folgende Manöver durchgeführt: Passive-Leg-Raise-Test, Aufstehen, Valsalva-Manöver und 3-Minuten-Stufen-Test. Nach der deskriptiven Analyse werden die mittleren Änderungen der Parameter PWTT, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Herzfrequenz sowie mittlerer arterieller Blutdruck mittels gemischt linearen Modells vergleichend analysiert und der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Zusammenfassend überprüft die vorliegende Studie die Eignung des Parameters PWTT zur Abbildung von Änderungen der Hämodynamik und gibt damit einen Ausblick auf ein nicht-invasives, kontinuierliches und bettseitig verfügbares Überwachungsverfahren, das zukünftig zur Einschätzung der Volumenreagibilität und somit zur Steuerung der Volumentherapie herangezogen werden könnte.

Im folgenden Kapitel 2 werden theoretische Grundlagen erläutert und in die aktuelle Forschungsdiskussion eingeführt. Es werden etablierte Überwachungsverfahren, sowie alternative Ideen zur Überwachung der Volumenreagibilität vorgestellt. In den darauffolgenden Kapiteln 3 und 4 werden Methodik und Ergebnisse der Studie dargestellt. In Kapitel 5 werden die Daten im Lichte anderer Studien vergleichend diskutiert und mit Kapitel 6 folgt schließlich die Zusammenfassung der Arbeit.

2 Literaturdiskussion

Im Rahmen der Literaturdiskussion werden zunächst einige physiologische Grundlagen erläutert. Darauffolgend wird die Entwicklung des perioperativen Flüssigkeitsmanagements und die aktuelle wissenschaftliche Diskussion dargestellt. Anschließend werden Grundlagen zum hämodynamischen Monitoring und verschiedene Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens beziehungsweise zur Abschätzung der Volumenreagibilität vorgestellt, unter anderem auch der Parameter PWTT, dessen Entwicklung und aktueller Forschungsstand dargelegt wird.

2.1 Physiologische Grundlagen

2.1.1 Hämodynamisches System

Das hämodynamische System besteht aus Herz und Gefäßsystem und dient in erster Linie der Versorgung des Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen. Um diese Versorgung stets zu gewährleisten, muss das Herz in der Lage sein, sich an kurz- und langfristige Volumen- und Druckschwankungen anzupassen (10). Das Herz entfaltet seine Pumpfunktion über eine rhythmische Abfolge von Anspannung (Systole) und Entspannung (Diastole). In der Systole wirft das Herz ungefähr zwei Drittel des Blutvolumens, das Schlagvolumen, in den Körperkreislauf aus. In der Diastole werden die Ventrikel wieder mit Blut gefüllt (11). Das Herzzeitvolumen (HZV) eines Erwachsenen beträgt in Ruhe im Durchschnitt 5 l/min (12) und berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) wie folgt:

$$HZV = SV \times HF [l/min]$$

Das Herzzeitvolumen ist dabei vor allem von Nachlast, Vorlast, Inotropie (=Kontraktionskraft) und Herzfrequenz abhängig. Als Nachlast wird der Widerstand, den der linke Ventrikel bei jedem Herzschlag zum Auswurf des Blutvolumens überwinden muss, bezeichnet. Der Begriff der Vorlast beschreibt die Kräfte, die zur Vordehnung der Herzmuskelfasern führen. Diese nehmen mit steigendem enddiastolischem Volumen zu (13). Die Vorlast wird also durch das intravasale Volumen, das zur Füllung der Ventrikel zur Verfügung steht, beeinflusst (14). Eine kurzfristige Anpassung an Änderungen dieser Determinanten beschreibt der Frank-Starling-Mechanismus, der auf den Entdeckungen von Otto Frank aus dem Jahr 1897 und Ernest Starling aus dem Jahr 1918 basiert: Die Kontraktionskraft des Herzens ist direkt von seiner Vordehnung abhängig (15). Die Auswurfleistung des Herzens nimmt mit steigender Füllung der Ventrikel zu. Erst wenn die kontraktile Elemente der Muskelzellen Aktin und Myosin nicht mehr optimal miteinander interagieren können, weil die Vordehnung zu stark wird, nehmen auch die Drücke und Auswurfvolumina des Herzens wieder ab (10).

2.1.3 Normovolämie

Der Körper besteht zu 50-70 % aus Wasser. Ein Drittel dieses Wassers befindet sich im Extrazellularraum, der sich weiter in den interstitiellen Raum (zwischen den Zellen), den Transzellularraum (Volumina von Pleura, Perikard, Peritoneum, Liquor, Augenkammern, Drüsen, Urogenital- sowie Gastrointestinaltrakt) sowie in den intravasalen Raum beziehungsweise Plasmaraum unterteilt. Im Intrazellularraum befinden sich die verbleibenden zwei Drittel des Gesamtkörperwassers. Um ein Gleichgewicht der verschiedenen Flüssigkeitsräume aufrechtzuerhalten, bestehen verschiedene Regulationsmechanismen (aktiver Ionentransport, Aquaporine, Verteilung osmotisch aktiver Substanzen) sowie die Regulation der Flüssigkeitsaufnahme- und Ausscheidung (16). Beim Erwachsenen beläuft sich das Blutvolumen auf 3,5 bis 5,5 Liter (\cong Normovolämie) (17). Eine adäquate Volumentherapie hat stets zum Ziel, eine geeignete intravasale Flüssigkeitsmenge zu sichern, um damit die Gewebepfusion zu gewährleisten (18).

2.1.4 Volumenreagibilität

Die Fähigkeit des Herzens, auf eine Vorlasterhöhung mit einer suffizienten Steigerung des Schlagvolumens beziehungsweise der Herzarbeit zu reagieren, wird als Volumenreagibilität bezeichnet. In Abbildung 1 ist die Funktionskurve des linken Ventrikels exemplarisch dargestellt, die sich aus dem Auftragen des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (Surrogat-Parameter für die Vorlast) gegen das linksventrikuläre Schlagvolumen ergibt. Im linken Abschnitt der Kurve (gekennzeichnet mit „volumenreagibel“) ist die Steigung groß. Durch eine Volumenzufuhr beziehungsweise Vorlast-Erhöhung wird eine Steigerung des Schlagvolumens erreicht. Der Ventrikel ist also volumenreagibel. Im rechten Abschnitt der Kurve (gekennzeichnet mit „volumenunabhängig“) ist die Steigung gering. Hier führt eine Volumenzufuhr/eine Steigerung der Vorlast nicht mehr zu einer Erhöhung des Schlagvolumens. Die Einschätzung der Volumenreagibilität ermöglicht demnach eine Vorhersage der hämodynamischen Reaktion auf eine Volumenzufuhr (14).

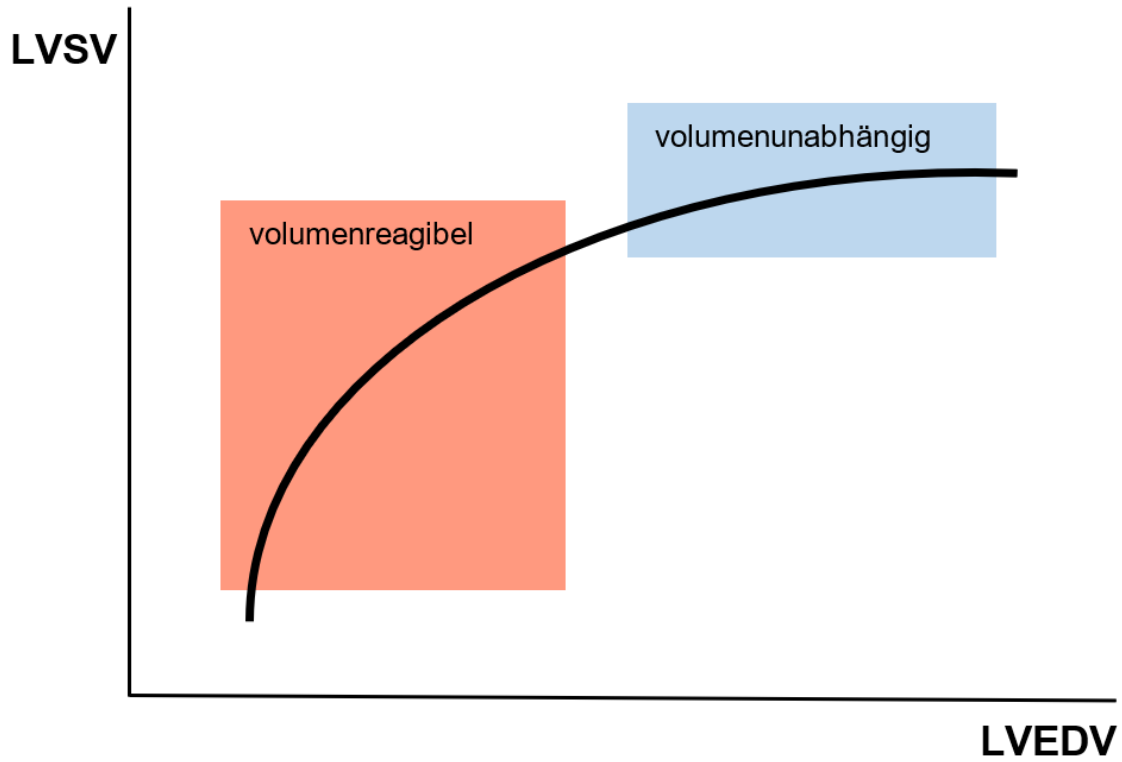


Abbildung 1: Linksventrikuläre Funktionskurve, verändert nach Reuter et al. (14)

Aufgetragen sind das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) gegen das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV). Rot: volumenreagibler Bereich, Blau: volumenunabhängiger Bereich

2.2 Perioperatives Flüssigkeitsmanagement

Im Jahr 2021 wurden in Deutschland circa 15 Millionen stationäre Operationen durchgeführt (19). Für jeden/jede dieser operativ behandelten Patienten/Patientinnen stellt sich die Frage nach einer adäquaten Flüssigkeitstherapie, die bis heute nicht eindeutig beantwortet ist.

2.2.1 Liberale vs. Restriktive Flüssigkeitstherapie

Über Jahrzehnte bestand ein Meinungsstreit zwischen verschiedenen Flüssigkeitsregimen. Eine liberale Flüssigkeitstherapie, wie sie lange gängige Praxis war, begründete sich primär darauf, perioperative Flüssigkeitsverluste durch präoperative Nüchternzeit, Urinproduktion, Blutverluste, Verluste in den „dritten Raum“ und perspiratio insensibilis, etwaige Flüssigkeitsverluste über Haut, Atemwege und Wundflächen, auszugleichen (20, 21, 22). Befürworter*innen des liberalen Regimes argumentieren, dass bei restriktiver Flüssigkeitsgabe eine erhöhte Inzidenz an Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen besteht. Hier steht vor allem die renale Minderperfusion im Vordergrund (23, 24). Außerdem verhindert eine großzügige Flüssigkeitsgabe gefährliche Hypovolämien, verbessert die Gewebeoxygenierung und senkt das Risiko von Wundinfektionen (25).

Anhänger*innen eines restriktiven Flüssigkeitsregimes wie Brandstrup et al. (26), Lobo et al. (27) oder Nisanevich et al. (28) argumentieren wiederum mit einer erhöhten Morbiditätsrate unter exzessiver Volumengabe. So kann eine Volumenüberladung durch Gewebhypoxie zu Wundheilungsstörungen führen (26, 29). Als weitere Risikofaktoren kommen hinzu eine Verschlechterung der Lungenfunktion (29) und Förderung von Lungenödem (29, 30), eine Verschlechterung der kardialen Funktion (26, 29) sowie die Begünstigung von gastrointestinalen Ödemen beziehungsweise einer Störung der gastrointestinalen Motilität (27, 29). Unter exzessiver Flüssigkeitszufuhr wurden zudem kritische Gewichtszunahmen von bis zu 6 kg beobachtet (27, 31, 32). Brandstrup et al. beobachteten eine dosisabhängige Korrelation zwischen der Menge des verabreichten Volumens beziehungsweise der Gewichtszunahme und der Komplikationsrate (26). Gegen die Anwendung eines liberalen Flüssigkeitsmanagements sprechen die Ergebnisse weiterer Studien, die eine verlängerte Krankenhausverweildauer (27, 28) und bei Patienten/Patientinnen mit Sepsis eine erhöhte Mortalitätsrate (33, 34) feststellten. Andere Studien wiederum konnten keinen Vorteil eines restriktiven Flüssigkeitsregimes bezüglich Morbidität und Krankenhausverweildauer aufzeigen (35). Auch eine aktuelle internationale Studie mit 3000 abdominalchirurgischen Patienten/Patientinnen, in der restriktive und liberale Flüssigkeitstherapie verglichen wurde, konnte keine Vorteile der restriktiven Therapie bezüglich eines beeinträchtigungsfreien

Überlebens im ersten postoperativen Jahr aufzeigen. Vielmehr zeigte sich in dieser Gruppe eine erhöhte Inzidenz an akutem Nierenversagen im Vergleich zu der liberalen Gruppe (23).

Die in der Literatur herrschende Kontroverse und schwere Vergleichbarkeit der Studien ist nicht zuletzt auf eine uneinheitliche Definition der verschiedenen Flüssigkeitsregime („restriktiv“, „liberal“, „standard“), auf unterschiedliche Beobachtungszeiträume (nur intraoperativ, nur postoperativ oder perioperativ), auf uneinheitliche Endpunkte, auf verschiedene Indikationen für die Gabe zusätzlicher Flüssigkeit, auf verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien und auf voneinander abweichende Studiendesigns zurückzuführen (35, 36, 37).

Weiterhin unterstreicht die Kontroverse, dass ein festgelegtes Volumen nicht in der Lage ist, sowohl kritischen Hypovolämien als auch Hypervolämien vorzubeugen (36). In der Konsequenz wurde der Ruf nach einer balancierten Flüssigkeitstherapie und damit nach physiologischen Messverfahren laut, mit denen individuelle Volumenziele definiert werden können (38).

2.2.2 Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie

Eingeleitet wurde die Frage nach neuen therapeutischen Zielen in der perioperativen Flüssigkeitstherapie schon 1988 durch Shoemaker et al., die in einer prospektiven Studie mit Schwererkranken zeigen konnten, dass das Outcome operierter Patienten/Patientinnen besser war, wenn sich Ihre Therapie an höheren Zielwerten für das Sauerstoffangebot orientierte. Dazu verglichen sie zwei Kontrollgruppen, die jeweils einen zentralen Venenkatheter beziehungsweise einen Pulmonalarterienkatheter erhielten, mit einer Protokollgruppe. Die Patienten/Patientinnen der Protokollgruppe wurden mit einem Pulmonalarterienkatheter instrumentiert. In Bezug auf die Behandlung mit Volumen, Blutkonserven sowie positiv inotroper Substanzen erhielten die drei Gruppen die gleiche Behandlung. In der Protokollgruppe wurden allerdings andere therapeutische Ziele im Sinne höherer Zielwerte definiert (z.B. HZV > 4,5ml). Die Arbeitsgruppe konnte eine signifikant geringere Mortalität (4% vs. 33%, $p < 0,01$) und weniger Komplikationen in der Protokollgruppe beobachten (39).

Das primäre Ziel einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie, die in der Literatur als „goal-directed therapie“ (GDT) beschrieben wird und aus den Beobachtungen von Shoemaker et al. (39) abgeleitet wurde, ist die Sicherstellung des Sauerstoffangebotes und die Optimierung der Organperfusion, wobei sich Optimierung hier nicht auf die effektive Kontrolle vordefinierter Werte bezieht. Vielmehr geht es um die Entwicklung eines Überwachungsverfahrens, mit dem eine individuelle bedarfsorientierte Flüssigkeitstherapie möglich wird (38). Traditionell wurde hierfür der zu der Zeit übliche Pulmonalarterienkatheter

(PAK) eingesetzt und mit der Zeit weniger invasive Technologien entwickelt (7). Die meisten Technologien basieren auf der Bestimmung des Herzzeitvolumens- oder Schlagvolumens als Surrogat-Parameter für die systemische Perfusion und zur Abschätzung der Vorlast beziehungsweise der Volumenreagibilität. In Abschnitt 2.4 und 2.5 wird auf einige dieser Technologien beispielhaft näher eingegangen.

Die Studienlage bezüglich der Effektivität einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie ist zum Teil widersprüchlich. Jedoch beschreiben aktuelle Studien eine Verbesserung des Outcomes bei einer modernen, zielgerichteten Therapie. So konnten Chong et al. in einer aktuellen Meta-Analyse mit 95 eingeschlossenen Studien zeigen, dass eine moderne zielgerichtete Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung im operativen Setting die Mortalität ($p=0,004$) und Morbidität senkt (3). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Hamilton et al. 2011 in einer Übersichtsarbeit: Präventive hämodynamische Interventionen senkten Mortalität und Komplikationsrate bei chirurgischen Patienten/Patientinnen mit moderatem oder hohem Risiko signifikant (40). Eine große multizentrische Studie, die zielgerichtete Flüssigkeitstherapie mit Standardtherapie verglich, konnte zwar keine signifikanten Vorteile der zielgerichteten Therapie nachweisen, allerdings zeigte sich eingebettet in eine systematische Metaanalyse in der Tendenz dennoch eine Reduktion der Komplikationsraten. Eingeschlossen wurden Hochrisikogruppen, die sich gastrointestinalen Operationen unterzogen (41). Darüber hinaus scheint eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie im perioperativen Setting auch das Langzeitüberleben zu verbessern (42). Um dies zu verifizieren sind allerdings weitere Studien notwendig.

Viele, vor allem ältere Studien, sind Single-Center-Studien mit kleinen Fallzahlen und sehr heterogenen, stark variierenden Behandlungsalgorithmen, was den fehlenden Konsens der Studienlage erklären könnte. Des Weiteren sind die Überwachungsverfahren mit der Zeit sicherer und weniger invasiv geworden. Auch die generelle medizinische Versorgung hat sich verbessert, was sich in einer zeitabhängigen Analyse der Kontrollgruppenmortalität widerspiegelt. Diese hat sich alle 10 Jahre (80er-2000er) um etwa die Hälfte reduziert (29.5%, 13.5%, 7%) (40).

In einigen Studien zeichnet sich ab, dass vor allem diejenigen Patienten/Patientinnen von einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie profitieren, die das höchste Risiko haben. So beobachteten Cecconi et. al in ihrem systematischen Review 2013 (32 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), zielgerichtete Flüssigkeitstherapie vs. Kontrollgruppe bei chirurgischen Patienten/Patientinnen), dass sich ein Überlebensvorteil nur in Studien zeigte, die extreme Risikopatienten/Risikopatientinnen ($>20\%$ Mortalität in der Kontrollgruppe) eingeschlossen hatten. Bei einer Metaanalyse über 27 Studien reduzierte sich die Komplikationsrate insgesamt signifikant, allerdings auch hier am meisten in den Gruppen mit

dem höchsten Risiko (43). Gurgel et. al kommen in Ihrem Review, welches 32 RCTs und 5056 Patienten/Patientinnen mit hohem Risiko umfasst, zu ähnlichen Ergebnissen. Die Gruppen, die nach einem hämodynamischen Protokoll therapiert wurden, hatten eine signifikant geringere Mortalitätsrate und eine signifikant geringere Rate an postoperativem Organversagen. Allerdings zeigte sich auch hier in der Gruppe mit dem höchsten Risiko (>20% Mortalität in der Kontrollgruppe) die größte Mortalitätssenkung (44). Auch in der Metaanalyse von Chong et al. profitierten die Patienten/Patientinnen mit dem größten Risiko am meisten (3).

2.3 Hämodynamisches Basismonitoring

Das hämodynamische Basismonitoring ist Grundlage der PWTT-Messung und soll hier in Grundzügen erläutert werden. Zum hämodynamischen Basismonitoring gehören die nicht invasive Messung des arteriellen Blutdrucks, die periphere Pulsoxymetrie, sowie die Ableitung eines EKGs. Als essenzieller Bestandteil der Überwachung auf Intensivstation und im Operationssaal dient es dazu, hämodynamische Veränderungen rasch zu erkennen.

2.3.1 Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck entspricht dem herrschenden Druck (Kraft/Fläche) im Gefäßsystem. Er entsteht durch das ausgeworfene Herzzeitvolumen, welches den Strömungswiderstand des Gefäßsystems überwinden muss. In der Aorta ist der Druck am größten und wird über die Arterien, Kapillaren und Venen geringer (45). Eine gebräuchliche Einheit des Blutdrucks ist Millimeter Quecksilbersäule (mmHg). Der arterielle Blutdruck unterliegt periodischen Schwankungen um den arteriellen Mitteldruck (vgl. Abbildung 2): der systolische Blutdruckwert entsteht nach Auswurf des Schlagvolumens in der Systole. Es folgt eine Inzisur der Kurve (durch die Strömungsumkehr vor Schluss der Aortenklappe) und es erscheint nachfolgend die dikrote Welle durch Reflexion der Druckwelle in der Peripherie. Anschließend sinkt der Druck auf den diastolischen Blutdruck ab. Eine dritte Kenngröße des arteriellen Drucks ist der Pulsdruck als Differenz aus systolischem und diastolischem Druck (46).

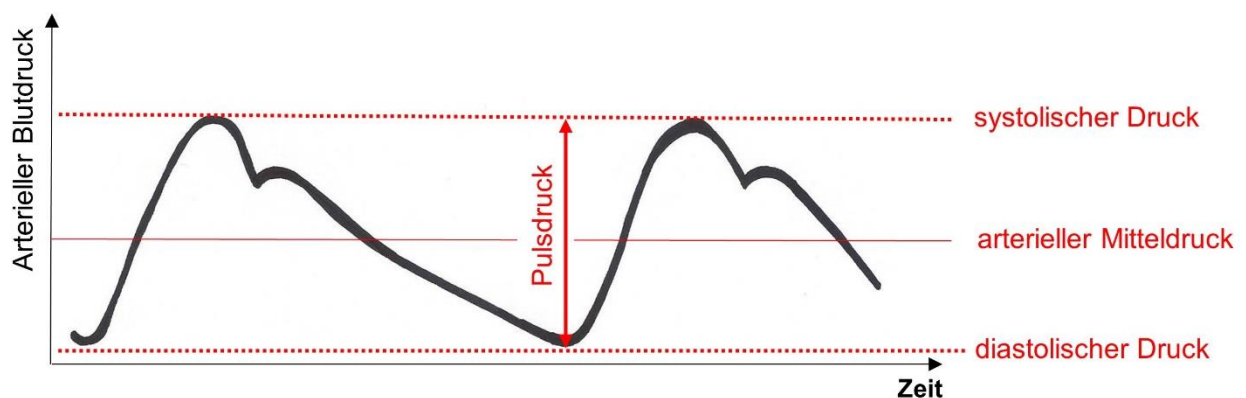


Abbildung 2: Schematische Darstellung der arteriellen Pulsdruckkurve, verändert nach Ehmke (46)

Im Rahmen des Standardmonitorings wird eine automatisierte, intermittierende, nicht invasive Blutdruckmessung verwendet. Dabei wird auf das Prinzip der oszillometrischen Messung als indirekte Blutdruckmessung zurückgegriffen: Die Blutdruckmanschette, meist am Oberarm angelegt, wird auf einen Wert oberhalb des systolischen Blutdrucks

aufgepumpt. Bei Druckentlastung entstehen Schwingungen der arteriellen Gefäßwand, die über die Druckmanschette gemessen werden können. Dem mittleren arteriellen Blutdruck entspricht derjenige Manschettendruck, an dem die Pulsationsamplitude am größten ist. Dem systolischen beziehungsweise dem diastolischen Blutdruck entspricht der Manschettendruck, bei dem die Pulsationen gerade noch messbar sind (47). Die oszillometrische Blutdruckmessung unterschätzt den arteriellen Blutdruck im Vergleich zur invasiven Blutdruckmessung als Referenz. Ein wichtiger Faktor ist hierbei das Verhältnis zwischen Manschettengröße und Oberarmumfang (48). Daher kann zur Echtzeit-Überwachung bei Patienten/Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die invasive kontinuierliche Blutdruckmessung zum Einsatz kommen. Hierbei wird der Blutdruck mittels eines arteriellen Katheters, am häufigsten in der Arteria radialis platziert, direkt gemessen. Der Katheter ist mit einem flüssigkeitsgefüllten Schlauchsystem, einem Druckaufnehmer, sowie einem Signalumwandler, der die Druckwelle in ein elektrisches Signal umwandelt, verbunden. Wichtig ist die Durchführung eines Nullabgleichs zum atmosphärischen Druck und zu einem hydrostatischen Referenzpunkt auf Herzhöhe (49). Ein Nachteil der kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung sind Komplikationen wie lokale Schmerzen, Hämatome oder kleinere Blutungen. Größere Blutungen, Embolien, Gefäßthrombosen oder -verschlüsse, Gefäßverletzungen oder katheterbedingte Blutstrominfektionen sind dagegen selten (50).

2.3.2 Elektrokardiogramm

Die durch die elektrische Erregungsausbreitung des Herzens verursachten Spannungsänderungen können an der Körperoberfläche gemessen und aufgezeichnet werden. Grundsätzlich wird zwischen bipolaren Ableitungen (Spannungsdifferenz zwischen zwei Elektroden) und unipolaren Ableitungen (Spannung einer Elektrode gegen eine Referenzelektrode) unterschieden. Ein weiteres Kriterium zur Unterscheidung ist die Lokalisation der Elektroden.

Ein Beispiel für eine bipolare Ableitung ist die Standardableitung nach Einthoven. Bei dieser befinden sich die Elektroden an rechtem und linkem Arm, sowie am linken Fuß (Extremitätenableitung) (51). Eine unipolare Ableitung ist die Brustwandableitung nach Wilson. Hier entsteht durch den Zusammenschluss der Extremitätenableitungen eine Referenzelektrode, gegen die Potentialdifferenzen von auf der Brustwand lokalisierten Elektroden gemessen werden können (52).

Ausgehend von einem physiologischen Lagetyp bildet das EKG in der Ableitung II nach Einthoven einen positiven Ausschlag bei Depolarisation und einen negativen Ausschlag bei Repolarisation ab. So kommt die charakteristische EKG-Kurve zustande (vgl. Abbildung 3):

Die Erregungsausbreitung beginnt in den Vorhöfen (P-Welle) und leitet sich auf das Kammermyokard fort (QRS-Komplex), die ST-Strecke markiert die Depolarisation der Kammer, bis es wieder zur Repolarisation des Kammermyokards (T-Welle) kommt.

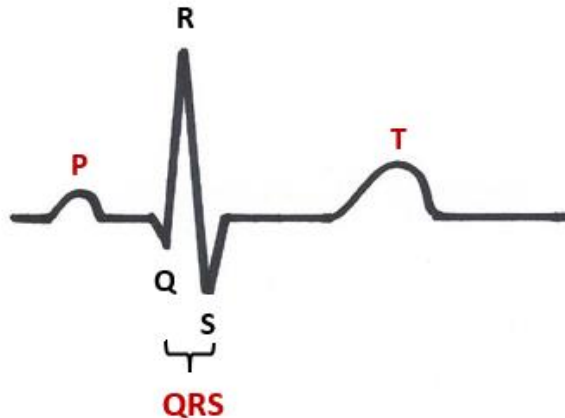


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer EKG-Kurve (eigene Darstellung)

Zur perioperativen, kontinuierlichen Überwachung findet am häufigsten das 3-Kanal-EKG Verwendung. Hierbei werden die Elektroden rechts und links infraklavikulär und am linken Oberbauch unterhalb des Thorax aufgeklebt (Extremitätenableitungen). Das 3-Kanal-EKG erlaubt die kontinuierliche Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus (47). Um ST-Streckenveränderungen über der Brustwand besser erkennen zu können, kommt bei Patienten/Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ein 5-Kanal-EKG zur Anwendung. Die Extremitätenelektroden werden am Körperstamm und eine fünfte Elektrode an der Brustwand aufgeklebt (53).

2.3.3 Pulsoxymetrie

Mittels Pulsoxymetrie kann die funktionelle Sauerstoffsättigung (spO_2) des Hämoglobins im arteriellen Blut kontinuierlich gemessen und so eine globale Beurteilung der arteriellen Oxygenierung vorgenommen werden (54). Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin absorbieren rotes Licht bei verschiedenen Wellenlängen unterschiedlich stark. Die Messeinheit des Pulsoxymeters wird an Ohr läppchen, Fingerbeere, Zehe oder Stirn geklippt beziehungsweise geklebt. Auf einer Seite des Gewebes befindet sich eine Lichtquelle und auf der gegenüberliegenden Seite ein Sensor. Die Lichtabsorption wird bei zwei verschiedenen Wellenlängen (Rotlicht 660nm und Infrarotlicht 940nm) bestimmt und über die unterschiedliche Absorption von desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin die Sauerstoffsättigung computerunterstützt errechnet und graphisch dargestellt. Dazu nutzt das

System eine anhand von gesunden Freiwilligen ermittelte Kalibrierungskurve (53). Die herzyklusabhängige Pulsation macht man sich zu Nutze, um zwischen arteriellem und venösem Blut zu unterscheiden: Im arteriellen System schwankt die Menge des absorbierten Rotlichts durch Schwankungen des Blutvolumens in Systole und Diastole, was im venösen System nicht der Fall ist. Die pulsatile Transmissionskomponente zeigt also den arteriellen Anteil des Blutes an (47).

Der Perfusionsindex (PI) beschreibt das Verhältnis der pulsatilen zur nicht-pulsatilen Absorption und wird in Prozent angegeben:

$$PI [\%] = \frac{AC}{DC} \times 100$$

(PI=Perfusionsindex, AC=pulsatile Absorptionfraktion, DC=nicht-pulsatile Absorptionfraktion) (55)

Ungenauigkeiten bei der Pulsoxymetrie basieren auf Arrhythmien, geringem Herzzeitvolumen, Zentralisation, Hypovolämie, dem Vorhandensein von Hämoglobinderivaten (COHb, MetHb, HbF), einer falschen Positionierung des Messsystems, Bewegungen des Erkrankten, schweren Anämien mit Hypoxie, Messfehler durch Fingernagellack oder dem Kalibrierungssystem selbst (47, 54).

2.4 Ausgewählte Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumen

2.4.1 Pulmonalarterielle Thermodilution

Das Verfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution soll hier kurz erläutert werden, da es lange Zeit als „Goldstandard“ galt und in vielen Studien als Referenzmethode herangezogen wird. Als Zugang dient ein Pulmonalarterienkatheter (PAK), welcher 1970 von Swan, Ganz und Mitarbeitenden eingeführt wurde. Dieser kommt in der sogenannten *Wedge-Position* in einem Pulmonalarterienast zu liegen (56). Mit dem PAK können das HZV, die Drücke im Lungenkreislauf und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung ermittelt werden (57). Das Messprinzip der Thermodilution entspricht einer Indikatorverdünnungsmethode. Dabei wird kalte Flüssigkeit eines bestimmten Volumens über den PAK in den rechten Vorhof injiziert und die Temperaturänderungen in der Pulmonalarterie über einen Sensor detektiert. Über eine graphische Darstellung des Temperaturverlaufes, kann jetzt das Herzzeitvolumen als Integral berechnet werden (Stewart-Hamilton-Gleichung). Es besteht eine negative Korrelation zwischen Herzzeitvolumen und Temperaturabfall in der Pulmonalarterie (58, 59). Die Anwendung des PAK ist in den letzten Jahrzehnten stark gesunken und wurde kontrovers diskutiert. Grundlage hierfür sind zum einen Studien, die keinen Vorteil des PAK bezüglich der Mortalität zeigen konnten (60, 61, 62, 63) und zum anderen die Entwicklung alternativer, weniger invasiver Techniken (64). So bleibt die Überwachung der Hämodynamik mittels PAK bestimmten Indikationen überlassen und dient nicht mehr dem routinemäßigen Einsatz (65).

2.4.2 Transpulmonale Indikatorildilution

Um auf die Invasivität des PAK zu verzichten wurde die Methode der pulmonalarteriellen Thermodilution weiterentwickelt. Bei den transpulmonalen Indikatorildilutionsverfahren wird ein Kälte- beziehungsweise Lithiumbolus zentralvenös injiziert und Temperaturänderungen beziehungsweise Änderungen der Lithiumkonzentration über einen arteriellen Katheter, klassischerweise in der A. femoralis, detektiert (66).

2.4.3 Transthorakale Echokardiographie

In der Echokardiographie kann mithilfe des Pulswellendopplers (PWD) die Blutflussgeschwindigkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen werden. In der Regel wird hierzu auf Höhe des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (Velocity time integral, VTI) bestimmt, welches sich durch Bestimmen der Fläche unter der PWD-Kurve ergibt. Normalwerte des LVOT VTI liegen bei 18-20 cm. Das Schlagvolumen lässt sich nun mit folgender Formel berechnen: $SV = \pi \times (dLVOT / 2)^2 \times LVOT$

VTI. Hierbei wird der Durchmesser des LVOT (d_{LVOT}) in der parasternal langen Achse während der Systole und das LVOT VTI im Fünfkammerblick gemessen. Das Herzzeitvolumen ist definiert als das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz (67, 68, 69).

Bereits 2017 konnten Mercado et al. in einer prospektiven Studie an maschinell beatmeten, intensivpflichtigen Patienten zeigen, dass mit dem TTE eine präzise, nicht-invasive Technik zur Ermittlung des Herzzeitvolumens und dessen Änderungen zur Verfügung steht. Sie konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem HZV aus der Echokardiographie und der Thermodilution als Referenzmethode feststellen (70), was sich mit den Ergebnissen weiterer Studien deckt (71, 72, 73, 74, 75). Unsicher bleibt allerdings die Einschätzung der Volumenreagibilität mit dieser Methode (14).

2.5 Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität

Lange Zeit wurden statische Parameter, wie der zentrale Venendruck (ZVD) zur Abschätzung der Volumenreagibilität und somit zur Identifizierung derjenigen Patienten, die von einer Erhöhung des intravasalen Volumens profitieren könnten, verwendet. Diese sind zur Vorhersage der Volumenreagibilität ungeeignet und erfüllen die gewünschten Kriterien nicht (76, 77). Zum Einsatz kommen dynamische Parameter wie die beatmungsbedingten Schwankungen des arteriellen Blutdrucks (ΔPP), die Schlagvolumenvariation (SVV), der end expiratory occlusion test (EEO) oder der beatmungsunabhängige Passive-Leg-Raise-Test (PLR, siehe Abschnitt 3.2.3.1), der die Flüssigkeitsgabe durch Autotransfusion imitiert (78).

Der nachfolgende Abschnitt gibt einen Überblick über einige dynamische Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität.

2.5.1 Dynamische Vorlastparameter

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl an dynamischen Vorlastparametern definiert, wobei hier auf einige exemplarisch eingegangen werden soll. Als dynamisch werden diese Parameter bezeichnet, da sie aus der unmittelbaren hämodynamischen Reaktion auf ein die Vorlast modifizierendes „Manöver“ resultieren (79).

2.5.1.1 Parameter basierend auf beatmungsbedingten Schwankungen des arteriellen Blutdrucks/des Schlagvolumens

Die dynamischen Parameter Schlagvolumenvariation und beatmungsbedingte Schwankungen des arteriellen Blutdrucks basieren auf der Interaktion von Herz und Lunge mechanisch beatmeter Patienten/Patientinnen (80). Während der Inspiration verringert sich bei einem spontan atmenden Menschen der Blutdruck, was Adolf Kussmaul erstmals als „pulsus paradoxus“ beschrieb (81). Bei einer mechanischen Überdruckbeatmung findet nun genau der gegenteilige Effekt statt: Das linksventrikuläre Schlagvolumen und in der Konsequenz der systolische Blutdruck steigen passager während der Inspiration, aufgrund einer Zunahme der linksventrikulären Vorlast, an. Diese nimmt zu, da das Blutvolumen aus der pulmonalen Strombahn durch den steigenden intrathorakalen Druck bei Inspiration in Richtung des linken Herzes „gepresst“ wird. Gleichzeitig nehmen die rechtsventrikuläre Vorlast und das rechtsventrikuläre Schlagvolumen während der Inspiration ab. Aufgrund der Passage des Blutes durch die Lunge führt die inspiratorische Abnahme des rechtsventrikulären Auswurfes zu einer Abnahme der linksventrikulären Füllung einige Herzschläge später, gewöhnlich während der Expiration. Dies führt in der Konsequenz zu einem sinkenden Schlagvolumen und einem sinkenden arteriellen Blutdruck während der

Expiration (82). Diese zyklischen Änderungen des linksventrikulären Schlagvolumens/des systolischen Blutdrucks unter mechanischer Beatmung basieren also im Prinzip auf einer Drosselung des Rückflusses zum rechten Herzen (14). Befindet sich die Compliance des Herzens auf dem steilen aufsteigenden Abschnitt der Frank-Starling-Kurve, ist also volumenreagibel, haben die respiratorischen Schwankungen des arteriellen Blutdrucks beziehungsweise des Schlagvolumens ein größeres Ausmaß, da schon kleine Änderungen der Vorlast große Auswirkungen auf das Schlagvolumen haben. Wird das Plateau der Frank-Starling-Kurve erreicht, sind die respiratorischen Schwankungen geringer (80). Die Blutdruckkurve unduliert also umso stärker, desto geringer die Vorlast beziehungsweise desto größer der Volumenmangel des Erkrankten ist (83).

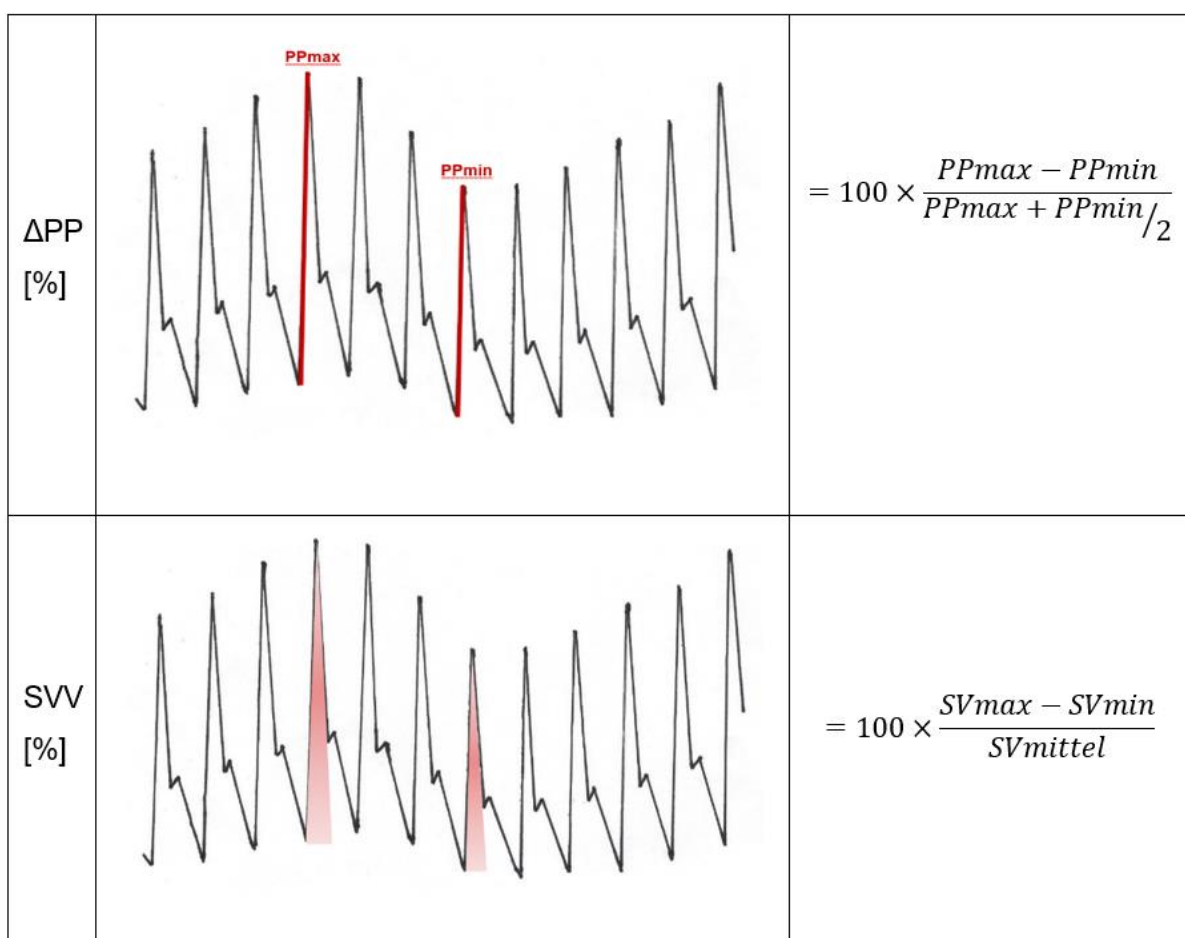


Abbildung 4: Schematische Darstellung der arteriellen Druckkurve über einen Atemzug mit Veranschaulichung der dynamischen Vorlastparameter beatmungsbedingte Schwankungen des arteriellen Blutdrucks (ΔPP) und Schlagvolumenvariation (SVV) sowie deren Berechnung. Verändert nach Perel (79)

PP_{max} =maximaler Pulsdruck; PP_{min} =minimaler Pulsdruck; SV_{max} =maximales Schlagvolumen; SV_{mittel} =mittleres Schlagvolumen; SV_{min} =minimales Schlagvolumen.

Die beatmungsbedingten Schwankungen des arteriellen Pulsdrucks (ΔPP) stellen einen Parameter zur Quantifizierung dieses Zusammenhangs dar. Berechnet wird ΔPP aus der Differenz zwischen maximalem und minimalem Pulsdruck über einen Atemzyklus, geteilt durch den Mittelwert der beiden Werte (vgl. Abbildung 4) (84). Der arterielle Pulsdruck ist direkt proportional zum Schlagvolumen und umgekehrt proportional zur arteriellen Compliance (85). Michard et al. konnten an 40 mechanisch beatmeten Patienten/Patientinnen mit Kreislaufversagen bei Sepsis zeigen, dass ΔPP ein zuverlässiger Parameter für die Vorhersage der Volumenreagibilität ist. Außerdem konnte die Arbeitsgruppe einen Schwellenwert von $\Delta PP > 13\%$ für die Unterscheidung der Patienten/Patientinnen in volumenreagibel/nicht volumenreagibel festlegen (84). Mittlerweile hat sich das Konzept der sogenannten „Grauzone“ etabliert, also die Angabe eines Bereichs und nicht eines festgelegten Schwellenwertes (86). Eine große multizentrische Studie definierte solch eine „Grauzone“ im Bereich von 9 % und 13 %, in der die Sensitivität und Spezifität von ΔPP niedriger als 90 % waren. In diesem Bereich kann durch ΔPP allein keine eindeutige Aussage gemacht werden (87). Der Parameter ΔPP konnte die hämodynamische Antwort in weiteren Studien zuverlässig voraussagen (88, 89, 90, 91) und auch das Outcome verbessern (92). Eine Meta-Analyse von 2014 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass mit dem Parameter ΔPP ein genauer Prädiktor für die Volumenreagibilität vorliegt. Voraussetzung war die passive Überdruckbeatmung mit einem Tidalvolumen > 8 ml/kgKG und das Fehlen von Herzrhythmusstörungen (93).

Die Schlagvolumenvariation (SVV) basiert ebenfalls auf den beatmungsinduzierten Schwankungen des linksventrikulären SV. Das Schlagvolumen kann aus dem Integral des systolischen Anteils der arteriellen Pulskurve berechnet werden (vgl. Abbildung 4). Die SVV bildet nun die Abweichungen des Schlagvolumens vom Mittelwert für jeden Herzschlag während eines Atemzyklus ab (14).

Die auf beatmungsbedingten Schwankungen basierenden dynamischen Parameter zeigen einige Einschränkungen, deren Kenntnisse für die richtige klinische Anwendung essenziell sind. Voraussetzung ist eine mechanische Beatmung und tiefe Sedierung der Patienten/Patientinnen. Die Parameter sind nur valide bei Vorliegen eines Sinusrhythmus (82) und abhängig von der Tiefe des Tidalvolumens (94). So ist ein Tidalvolumen von mindestens 8 ml/kgKG nötig (95). Bei Vorliegen von Herzinsuffizienz, rechtsventrikulärer Dysfunktion oder erhöhtem intraabdominellem Druck sollten die Parameter vorsichtig interpretiert werden (96). Da diese Bedingungen im klinischen Alltag oft nur teilweise erfüllt werden, die Grenzwerte aber unter „idealen Bedingungen“ ermittelt wurden, bleiben diese kritisch zu hinterfragen (83).

Ein weiterer dynamischer Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität ist der End expiratory occlusion test (EEO). Eine Unterbrechung der zyklischen Veränderungen der linkskardialen Vorlast durch Pausieren der Beatmung am Ende der Expiration für 15 Sekunden führt zu deren Anstieg und imitiert somit eine Flüssigkeitsgabe (97). Erfasst werden Änderungen im arteriellen Pulsdruck oder Herzindex (=Quotient aus HZV und Körperoberfläche). Vorteil des Parameters ist, dass er auch bei leichter Spontanatmung und Arrhythmien einsetzbar sein könnte. Voraussetzungen sind eine kontrollierte Beatmung und die Toleranz einer Apnoephase. In zahlreichen Studien gibt es Hinweise darauf, dass der EEO die Volumenreagibilität zuverlässig erfassen kann und dabei weniger Limitationen als andere Parameter, wie beispielsweise ΔPP , aufweist (1, 98, 99).

2.5.2 Pulswellentransitzeit

Die Pulswellentransitzeit (PWTT) beschreibt die Zeit, die benötigt wird, um das Volumen eines Herzschlages in die Peripherie zu transportieren (8). Sie ist definiert als die Zeit von der Spitze der R-Zacke im EKG bis zum Anstiegspunkt der Pulswelle in der Pulsoxymetrie (vgl. Abbildung 5). Der Anstiegspunkt in der Pulsoxymetrie wird aus praktikablen Gründen auf 30 % des Maximums der Pulswellenamplitude festgelegt, da die Druckänderung am Tiefpunkt nicht groß genug ist und es zu kleinen Druckschwankungen kommen kann (100).

Die PWTT besteht aus drei addierten Einzelzeiten: Zunächst die Präejektionsperiode (PEP), dann die Transitzeit der Pulswelle durch elastische Arterien (T1) und zuletzt die Transitzeit durch periphere Arterien (T2) (101).

Für die Bestimmung der PWTT wird lediglich ein Basismonitoring bestehend aus EKG, Pulswellenoxymeter und nichtinvasiver arterieller Blutdruckmessung benötigt.

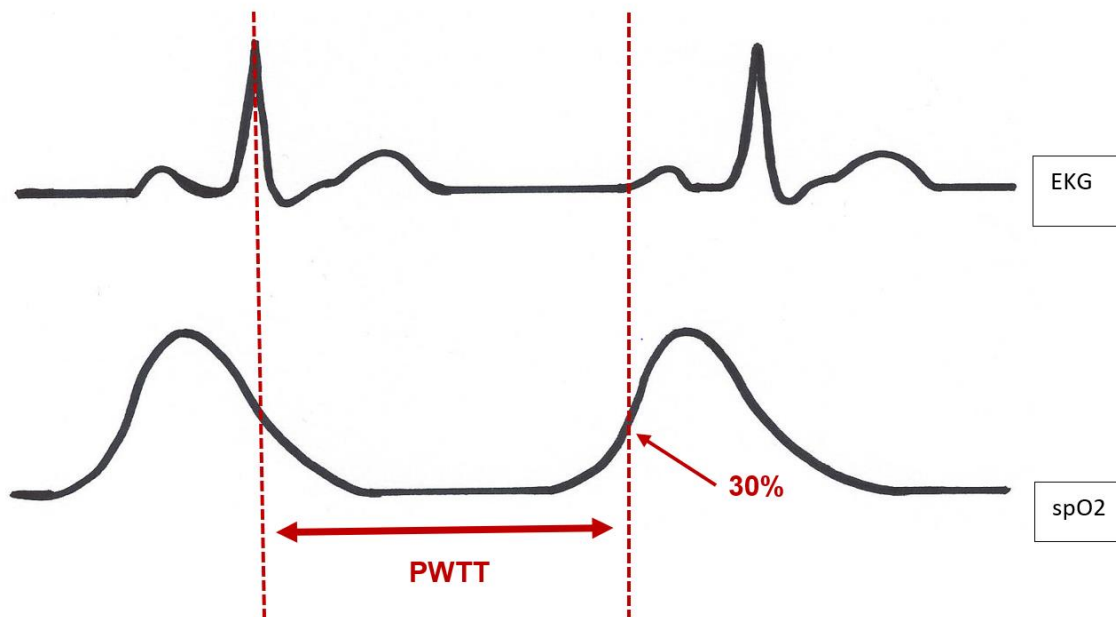


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Pulswellentanzzeit, verändert nach Sano, Chambers (102)

Obere Kurve: Schematische Darstellung eines EKGs. Untere Kurve: Schematische Darstellung einer plethysmographisch gemessenen Pulswelle. PWTT=Pulswellentanzzeit, erste gestrichelte Linie markiert die R-Zacke, zweite gestrichelte Linien den 30%-igen Anstiegspunkt der Plethysmographiekurve

Eine erste Studie am Tiermodell 1999 zeigte eine hohe Korrelation zwischen der PWTT und Blutdruckänderungen auf (100). 2004 wurde erstmals eine Methode zur kontinuierlichen automatischen Überwachung des geschätzten HZV (esCCO, estimated continuous cardiac output) unter Verwendung von Pulsconturanalyse in Kombination mit PWTT präsentiert. Das Herzzeitvolumen wird unter der Annahme einer negativen Korrelation zwischen der PWTT und dem Schlagvolumen (101) wie folgt abgeleitet:

$$\text{HZV} = K \times \text{PP} \times \text{HF}$$

$$\text{PP} = \alpha \times \text{PWTT} + \beta$$

$$\text{HZV} = K \times (\alpha \times \text{PWTT} + \beta) \times \text{HF}$$

(HZV=Herzzeitvolumen, PP=Pulsdruck, HF=Herzfrequenz, PWTT=Pulswellentanzzeit, K, α und β =experimentell ermittelte Konstanten)

Die experimentelle Konstante α wird von der PWTT und dem Pulsdruck bestimmt und als konstant beim Menschen angenommen (-0,30). β hingegen wird für jede einzelne Person bestimmt. Die Konstante K wird zu Beginn der Messung für jeden Probanden aus PWTT, Herzfrequenz und HZV abgeleitet und quantifiziert die arterielle Compliance und den Gefäßwiderstand (103), weshalb zu Beginn eine Kalibrierung mittels einer anderen HZV-Messung (z.B. Thermodilution) nötig ist (104). Frühe Studien konnten eine hohe Korrelation des esCCO mit dem durch Thermodilution bestimmten HZV als Goldstandard aufzeigen (104, 105, 106). Um gänzlich auf Invasivität zu verzichten, wurde die Software aktualisiert und die Kalibrierung durch Anpassung an morphometrische Parameter ersetzt (107). Die Validierungsstudien zeigten hierzu allerdings uneinheitliche Ergebnisse. Der Vergleich der nicht invasiven esCCO Messung mit dem Herzzeitvolumen, ermittelt durch Thermodilution (103, 108) beziehungsweise Echokardiographie (107, 109), ergab einen großen prozentualen Fehler und damit ein klinisch inakzeptables Ergebnis. Andere Studien fanden eine gute Korrelation (110, 111, 112).

Für die Präejektionsperiode (PEP) als Teilkomponente der PWTT, also der Zeit von Beginn der ventrikulären Depolarisation bis zum Beginn der linksventrikulären Ejektion, wurde schon früh gezeigt, dass sie trotz geringfügiger Abhängigkeit von Nachlast und Kontraktilität mit größer werdender Vorlast sinkt (113, 114). 2004 zeigten Bendjelid et al. in einer Studie an sechzehn tief sedierten, kontrolliert beatmeten Patienten/Patientinnen nach koronarer Bypass-Operation, dass die beatmungsbedingten Schwankungen der Präejektionsperiode (Δ PEP) (basierend auf den respiratorischen Änderungen des linksventrikulären Schlagvolumens analog zu Δ PP und SVV) ein zuverlässiger Parameter für die Vorhersage eines HZV-Anstiegs nach Volumengabe ist. Die PEP wurde dabei definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Q-Welle des EKGs und dem Aufwärtshub der invasiven radialen arteriellen Druckkurve und Δ PEP (%) als Differenz zwischen expiratorischem und inspiratorischem PEP über einem Atemzyklus (114). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Feissel et al. 2005: Die respiratorische Änderung der Präejektionsperiode (Δ PEP) konnte die Flüssigkeitsreaktion bei mechanisch beatmeten, septischen Patienten/Patientinnen vorhersagen und war dabei dem Parameter Δ PP nicht unterlegen. In der Studie wurde die PEP definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn der R-Welle im EKG und dem Aufwärtshub der radialen arteriellen Druckkurve beziehungsweise der Plethysmographiekurve. Δ PEP (%) wurden definiert als die Differenz zwischen expiratorischem PEP und inspiratorischem PEP über einem Atemzyklus, geteilt durch den Mittelwert (115). Die Verwendung der PEP zur Beurteilung von Schwankungen des zentralen Blutvolumens, vor allem von leichten hypovolämischen Zuständen, die ohne signifikante Änderung des Blutdrucks einhergehen, wurde durch eine Untersuchung ihrer dynamischen Veränderung während eines Kipptischversuchs an gesunden Testpersonen

verdeutlicht. Die Studie hat weiterhin gezeigt, dass die PWTT Variationen der PEP widerspiegeln kann (116). Auch Sugo et al. konnten eine gute Korrelation zwischen der PWTT und PEP unter Belastungstests beobachten (110). In einer aktuellen Studie mit zwölf mechanisch beatmeten Hunden, die eine minifluid-Challenge von 3 mL/kg Kolloid erhielten, war es möglich, über die prozentuale Änderung der PWTT (Δ PWTT [%]) die Flüssigkeitsreaktion vorherzusagen (117). Des Weiteren untersuchten Yamashita et al. in einer kürzlich veröffentlichten Studie die beatmungsinduzierten Variationen der PWTT (Δ PWTT) zur Vorhersage der Flüssigkeitsreaktion bei hypovolämen Schweinen. Δ PWTT erwies sich, ähnlich Δ PP, sowohl bei niedrigem (6 ml/kgKG) als auch bei hohem (12 ml/kgKG) Tidalvolumen als zuverlässiger Prädiktor für >10%-ige, durch Autotransfusion induzierte, Änderungen des Blutflusses in der Arteria carotis (118). Eine aktuelle Studie an 38 abdominalchirurgischen Patienten/Patientinnen verglich intraoperativ 16 verschiedene Methoden zur Erfassung der PWTT in Bezug auf ihre Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität. Die Volumenreagibilität wurde definiert als ein 10%-iger Anstieg des SV nach Gabe eines Volumenbolus von 7 ml/kg Idealgewicht. Die nach Bazett korrigierte (siehe Abschnitt 3.2.5), beatmungsbedingte Schwankung der PWTT mit Beginn mit der R-Zacke und Lokalisation des Pulsoxymeters am Ohr, zeigte die beste Eignung zur Vorhersage der Volumenreagibilität, es gab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Δ PP (119).

3 Material und Methoden

3.1 Material

Zur Ermittlung der PWTT-Werte wurde als Studiengerät ein LifeScope® Modell J BSM-9101 Monitor der Firma Nihon Kohden Europe GmbH (Rosbach, Deutschland) verbunden mit einer Studien-Software der Firma Nihon Kohden verwendet. Mit dem Studiengerät wurden außerdem Blutdruck und Herzfrequenz erfasst.

Die Erfassung des Schlagvolumens beziehungsweise des Herzzeitvolumens als Vergleichsparameter erfolgte mittels Sonographiegerät der Firma Philips Ultrasound (Bothell, Washington, USA), Modell Sparq®.

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, offene, randomisierte Beobachtungsstudie mit Crossover-Design. In Crossover-Studien dient jeder Teilnehmende als seine eigene Kontrolle und erlaubt somit einen effizienten Behandlungsvergleich respektive in der vorliegenden Studie einen Vergleich der verschiedenen Manöver. Es wurde ein Williams-Design (120) bestehend aus vier Manövern und vier Perioden angewendet. Die Probanden/Probandinnen wurden nach dem Zufallsprinzip einer der vier möglichen Sequenzen (Manöverreihenfolge) zugewiesen. Das William-Design ist eine Sonderform des Crossover-Designs und des lateinischen Quadrates, in dem jede Behandlung/jedes Manöver gleich oft aufeinander folgen und gilt in Bezug auf Übertragungseffekte als ausgewogen (121).

Fallzahlplanung: Zunächst wurden 20 Probanden/Probandinnen (als kleinstes Vielfaches von vier) in die Studie eingeschlossen und später um weitere vier Testpersonen, um alle Permutationen zu erhalten, ergänzt. Damit betrug die Gesamtzahl der Studienteilnehmenden 24.

Die Untersuchungsreihenfolge der Manöver wurde zentral über das Studienzentrum Anästhesie mittels Losverfahren randomisiert. Mit der Rekrutierung der gesunden, freiwilligen Probanden/Probandinnen wurde nach Zustimmung der Ethikkommission (01.05.2014) begonnen. Grundlage dieser Studie waren die Vereinbarungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 vom Juni 1996, der CPMP/ICH/135/95 vom September 1997, sowie die Deklaration von Helsinki (Version Sommerset West 1996).

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen, die 18 Jahre oder älter waren. Eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie wurde ausgeschlossen. Die Einwilligungsfähigkeit und das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung wurden geprüft. Probanden/Probandinnen mit folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie eingeschlossen: Alter < 18 Jahre, eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit, fehlende Einwilligung/Unmöglichkeit der Einwilligung, Erkrankungen des autonomen oder kardiovaskulären Systems (insbesondere Herzklappenanomalien, starke Hypotonie und die Einnahme kardiovaskulär wirksamer Medikamente), akute Erkrankungen in den letzten sieben Tagen vor der Messung, erwartete schwierige Bedingungen für die TTE-Messung (z.B. Adipositas per magna) sowie Probanden/Probandinnen mit peripherer Vasokonstriktion als Folge von Hypothermie, Medikamentengabe oder Raynaud-Phänomen. Die Studienteilnahme eines Probanden/einer Probandin wurde abgebrochen, falls in der

Baseline-TTE-Untersuchung Herzklappenanomalien festgestellt wurden oder die Testperson die Einwilligung zur Studienteilnahme widerrief. Bei vorzeitigem Abbruch der Studienteilnahme wurde der Teilnehmende ersetzt und die Ethikkommission davon in Kenntnis gesetzt.

Es wurden alle Teilnehmer*innen, die vollständig an der Studie teilgenommen haben, ausgewertet (per protocol Analyse).

3.2.2 Transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Die Messung des HZV mittels TTE wurde in dieser Studie als Referenzmethode herangezogen. Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) wurde in der parasternal langen Achse während der Systole gemessen (vgl. Abbildung 6). Anschließend wurde im Fünfkammerblick mit Hilfe des Pulswellendopplers das Fluss-Zeit-Integral (VTI) des LVOT gemessen (vgl. Abbildung 7). Das Herzzeitvolumen wurde folgendermaßen errechnet:

$$HZV = SV * HF$$

$$SV = LVOT \text{ area} * LVOT VTI = \pi * \left(\frac{dLVOT}{2}\right)^2 * LVOT VTI$$

(vgl. (69))

In der Studie wurde der Durchmesser des LVOT (dLVOT) im Rahmen der ersten Baseline-Messung durch dreimaliges Messen und Berechnung des Mittelwertes bestimmt. Während der Manöver wurde zu jeder Messung das LVOT VTI, also das Fluss-Zeit-Integral, ausgemessen. Dazu wurden jeweils drei Pulswellen-Dopplerkurven umfahren und der Mittelwert gebildet.

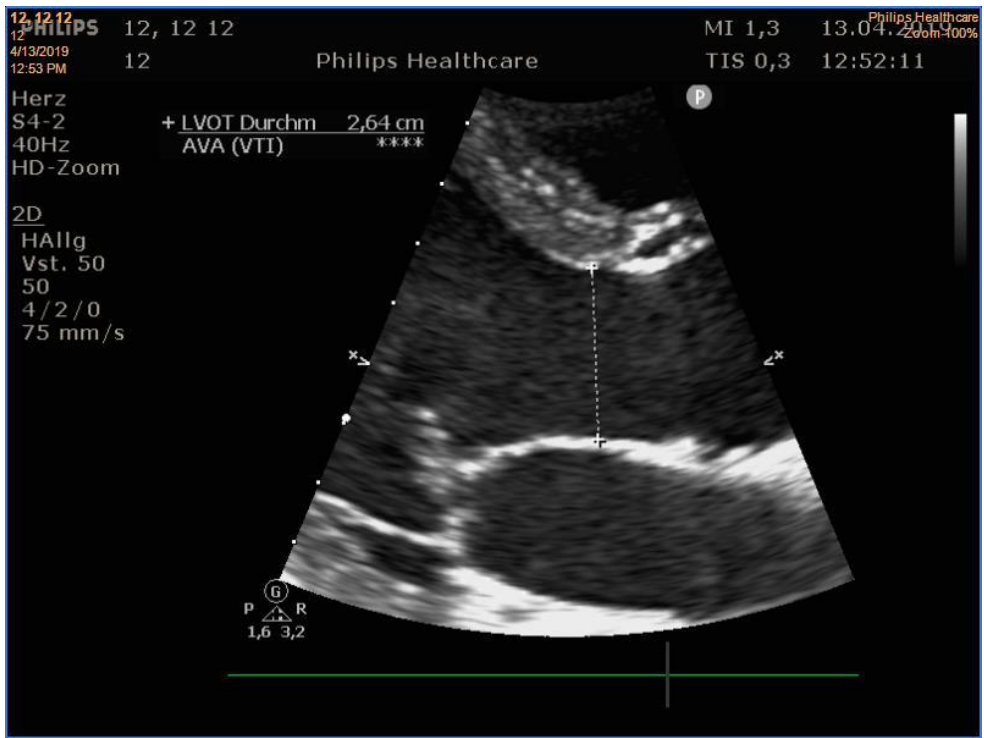


Abbildung 6: Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes in der parasternal langen Achse

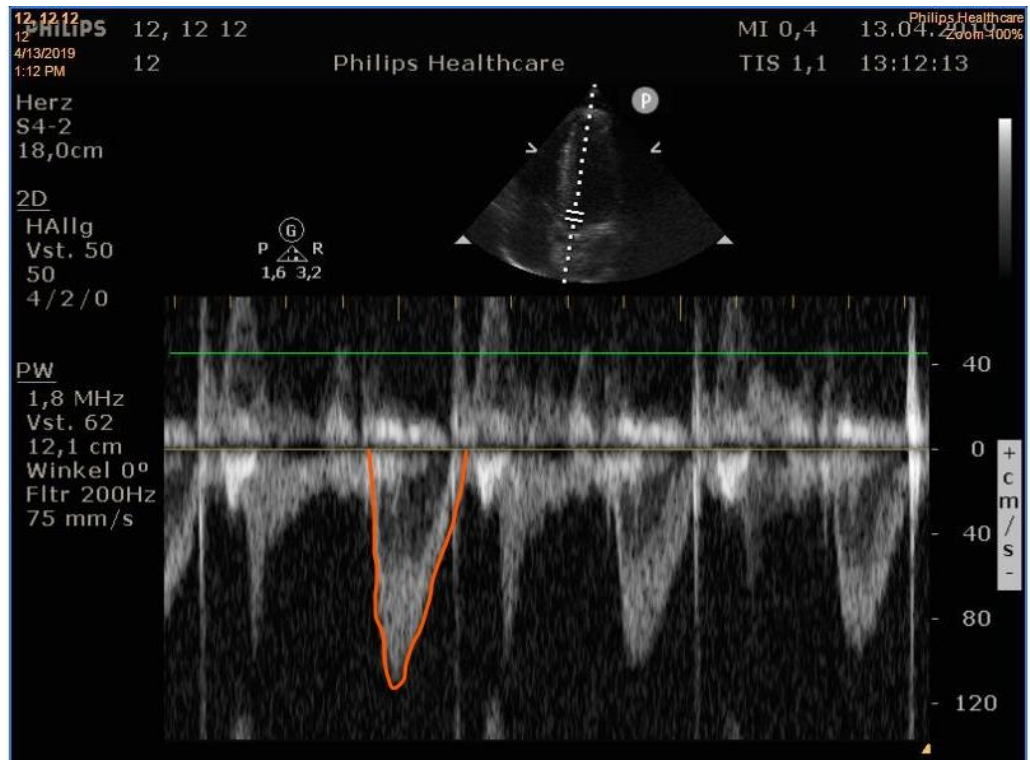


Abbildung 7: Pulswellen-Doppler über dem LVOT im Fünfkammerblick

VTI="area under the curve"

3.2.3 Beschreibung der Manöver zur Beeinflussung der Hämodynamik

Im folgenden Kapitel werden die physiologischen Grundlagen, sowie der Aufbau und die Durchführung der angewendeten Manöver erläutert.

3.2.3.1 Passive-Leg-Raise-Test: Autotransfusion

Mit dem Manöver Passive-Leg-Raise (PLR) kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob Patienten/Patientinnen von einer Volumengabe profitieren werden. Er kann die Volumenreagibilität zuverlässig voraussagen (122). Durch das Anheben der Beine werden ungefähr 300ml Blut zum rechten Herzen verlagert und beobachtet, ob der Patient/die Patientin mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens reagiert (Autotransfusion) (123). Imitieren soll das Manöver die sogenannte „fluid challenge“, bei der die Volumenreagibilität durch Gabe eines Flüssigkeitsbolus getestet wird (78). Monnet und Teboul haben 2015 im Journal Critical Care fünf Regeln zur Durchführung des PLR postuliert, um die Volumenreagibilität bestmöglich zu beurteilen (123). An diesem Vorgehen wurde sich in vorliegender Studie orientiert.

Die Baseline für dieses Manöver wurde mit 45° Oberkörper Hochlage gewählt, um auf diese Weise Blut aus dem Splanchnikusgebiet zu mobilisieren. Die Beine wurden passiv auf 45° gehoben (Beine durchgestreckt, Ferse auf der Stuhlkante) und gleichzeitig der Oberkörper passiv gesenkt, um einen Einfluss von Katecholaminen auf das HZV zu verhindern. Die Messung erfolgte nach einer Minute, da zu diesem Zeitpunkt der erwartete Effekt am größten sein sollte. Auch die Endmessung wurde in 45° Oberkörperhochlage durchgeführt. In Abbildung 8 ist die Durchführung des PLR schematisch dargestellt.

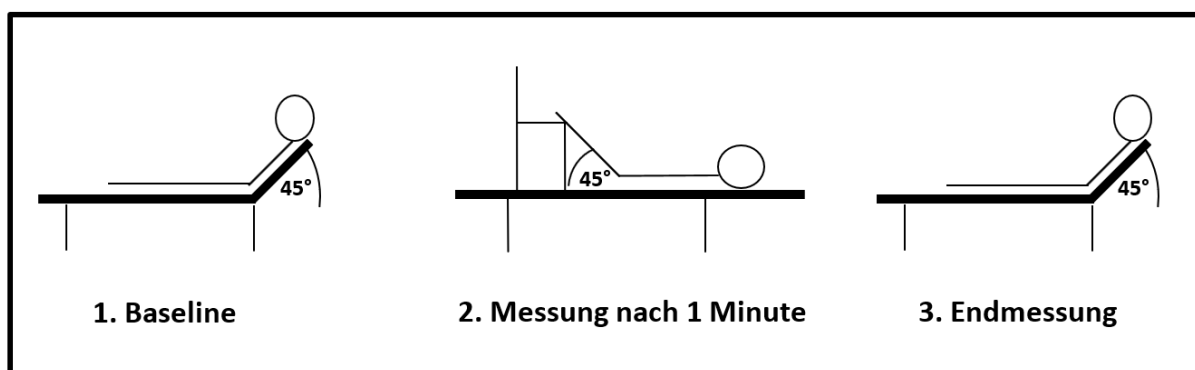


Abbildung 8: Durchführung des PLR, verändert nach Monnet, Pinsky (123)

3.2.3.2 3-Minuten-Stufen-Test: standardisierte Belastung

Der 3-Minuten-Stufentest diente ursprünglich der Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit von Patienten (124).

Während eines Zeitraums von drei Minuten stieg die/der Proband*in eine 30 cm hohe OP-Stufe hoch und wieder herunter. Dabei wurde immer mit dem gleichen Bein begonnen. Mit einem Metronom wurde der Versuchsperson eine Schrittfrequenz von 96 Schritten/Minute vorgegeben, sodass sie insgesamt 24 mal/Minute auf die Stufe stieg (125). Die Messungen wurden im Stehen, direkt nach Beendigung der drei Minuten, durchgeführt und nach fünf Minuten wiederholt. Anschließend legte sich die Versuchsperson wieder auf die Liege und nach Erreichen der Ausgangsherzfrequenz wurde die Endmessung durchgeführt.

3.2.3.3 Valsalva-Manöver: Intrathorakale Druckschwankung

Das Valsalva-Manöver führt über eine Steigerung des intrathorakalen Druckes zu einem hämodynamischen Effekt. In der Literatur werden vier Phasen beschrieben: In den ersten Sekunden (mit Beginn der Muskelanspannung) steigt der Blutdruck durch den steigenden intrathorakalen Druck aufgrund einer direkten Kompressionswirkung auf die Aorta und Verdrängung von Blut aus den thorakalen Gefäßen an. Kompensatorisch sinkt die Herzfrequenz, ausgelöst durch Stimulation der Barorezeptoren. Nach fünf bis fünfzehn Sekunden gelangt durch den aufgebauten Druckgradienten weniger Blut von den Venae cavae zum rechten Herzen. Herzzeitvolumen und Blutdruck nehmen ab, während die Herzfrequenz steigt. Beim Stoppen des Manövers (Ende der Muskelanspannung) kommt es zu einem plötzlichen Blutdruckabfall durch Ansammlung von Blut in den thorakalen Gefäßen durch den plötzlichen intrathorakalen Druckabfall sowie erneut zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz. In der letzten Phase (Erholungsphase) steigt der Blutdruck wieder durch den erhöhten venösen Rückfluss zum Herzen und der damit verbundenen Erhöhung des Herzzeitvolumens, begleitet von einem barorezeptor-vermittelten Sinken der Herzfrequenz (126).

Die Baseline wurde im Liegen gemessen. Für das Manöver wurde, zwecks Vergleichbarkeit, ein Druck von 30 mmHg gewählt. Dazu wurde eine Einmalspritze über einen Dreiwegehahn mit einem Cuffdruckmesser verbunden (vgl. Abbildung 9). Das Manöver selbst wurde durchgeführt, indem der Proband/die Probandin mit verschlossener Nase und unter Anspannung der Bauchmuskulatur in die verschlossene Spritze pustete. Der Druck von 30 mmHg wurde für mindestens 30 Sekunden gehalten. Das Manöver wurde zur Vereinfachung der TTE-Messung aus der Atemmittellage begonnen. Die Blutdruckmessung wurde mit Beginn des Manövers gestartet, die TTE/PWTT- und HF-Messung wurde nach 15 Sekunden gestartet. Beendet wurde das Manöver mit einer Endmessung im Liegen.



Abbildung 9: Versuchsaufbau Valsalva-Manöver

3.2.3.4 Steh-Manöver: venöses Pooling

Das Steh-Manöver ist an den Schellong-Test I angelehnt, der der Diagnostik einer orthostatischen Hypotonie dient (127). Der Test simuliert eine orthostatische Belastung, bei der es zu einem venösen Pooling kommt. Dabei versacken etwa 400ml des Blutvolumens in den Kapazitätsgefäßen der Beine und Bauchorgane. Das zentrale Blutvolumen und folglich auch das Herzzeitvolumen und der Blutdruck nehmen ab. Reflektorisch steigt die Herzfrequenz, Chronotropie und Inotropie nehmen zu und es kommt zur Konstriktion der Widerstandsgefäße, woraufhin sich Herzzeitvolumen und Blutdruck wieder normalisieren (128).

Die Baseline wurde im Liegen gemessen. Das Manöver bestand aus einem zügigen Aufstehen des Probanden/der Probandin. Die Messungen wurde nach einer, sowie nach fünf Minuten durchgeführt. Die Endmessung fand wieder im Liegen statt.

3.2.4 PWTT-Messung

Zur Auswertung wurden nach der Bazett-Formel korrigierte PWTT-Messungen herangezogen. Die QT-Zeit ist frequenzabhängig. Mit der Bazett-Formel als empirisch ermittelte Gleichung lässt sich die frequenzkorrigierte QT-Zeit, normiert auf eine Herzfrequenz von 60/min, berechnen (129, 130):

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR - Abstand}}$$

(QTc [ms]=frequenzkorrigierte QT-Zeit, QT [ms]=QT-Zeit, RR-Abstand=Abstand zwischen zwei R-Zacken)

Des Weiteren wurden jeweils vier verschiedene Ableitbedingungen der PWTT aufgezeichnet: Platzierung des Pulsoxymeters an Ohr oder Finger sowie Beginn der PWTT mit R- oder Q-Zacke des EKGs.

3.2.5 Studienaufbau und Studiendurchführung

Zu Beginn wurden Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, eventuell bestehende Vorerkrankungen erfasst und ein Aufklärungsgespräch durch den Prüfarzt/die Prüfarztin durchgeführt (Teilnehmende wurden umfassend über Nutzen, Risiken und Vorgehensweisen im Rahmen der Studie informiert). Die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde eingeholt, nachdem dem Probanden/der Probandin ausreichend Bedenkzeit eingeräumt wurde.

3.2.5.1 Aufbau

Die Versuchsperson wurde auf einer Liege gelagert und es wurde zunächst ein Standardmonitoring angeschlossen: EKG (sechs Elektroden für die PWTT-Messung, drei Elektroden für das TTE-Gerät), Pulsoxymetrie (Zeigefinger der nicht-dominanten Hand und Ohr der dominanten Seite) und eine nichtinvasive Blutdruckmessung am Oberarm der dominanten Seite. Bereitgehalten wurden ein Stuhl, eine OP-Stufe und ein System aus Einmalspritze, Dreiwegehahn und Cuffdruckmesser (vgl. Abbildung 9). Die Uhrzeit des TTE-Gerätes wurde als Systemzeit festgelegt.

3.2.5.2 Durchführung

Zunächst wurde die Baseline im Liegen gemessen. Dabei wurden folgende Parameter erhoben: PWTT, Herzfrequenz, Blutdruck, Perfusionsindex, sowie LVOT und LVOT VTI. LVOT und LVOT VTI wurden jeweils dreimal gemessen und gemittelt. Das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen wurden berechnet. Anschließend wurden die vier Manöver wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Erhoben wurden wieder jeweils die Parameter: PWTT, HF, RR, LVOT VTI. LVOT VTI wurde jeweils dreimal gemessen und das arithmetische Mittel gebildet. Sofern Endmessung des vorangegangenen und Baseline des folgenden Manövers beide im Liegen stattfanden, entsprach die Endmessung des vorangegangenen Manövers der Baseline des Folgenden. Mit der Endmessung des vierten Manövers war die Studienteilnahme für die Versuchsperson beendet. Im Vorfeld wurden Körpergewicht und Körpergröße der Teilnehmer*innen erhoben.

3.2.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die quantitativen Merkmale der Studienpopulation tabellarisch dargestellt.

Die statistische Auswertung wurde mittels SAS 9.4. (SAS Institute Corp., USA) durchgeführt. Zur deskriptiven Analyse wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der PWTT-Parameter, sowie der Parameter SV, HZV, MAP und HF ermittelt und als Boxplots dargestellt. Um einen Periodeneffekt auszuschließen wurde ein Test auf Fixed Effekte durchgeführt.

Anschließend wurden die Parameter PWTT, SV, HZV, MAP und HF zum Vergleich der mittleren Änderungen mittels gemischt linearen Modells vergleichend analysiert. Fragestellung war hierbei, ob das jeweilige Manöver statistisch signifikante Änderungen des Parameters hervorrufen kann.

Um eine Korrelation zwischen der PWTT und den übrigen Parametern zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen und die Korrelationen graphisch in Streudiagrammen dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In die Studie wurden insgesamt 24 gesunde, freiwillige Probanden/Probandinnen eingeschlossen. Die Daten von 12 männlichen und 12 weiblichen Personen wurden ausgewertet. Das mittlere Alter betrug $26,5 \pm 6,9$ Jahre bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von $70,1 \pm 13,1$ kg, einer durchschnittlichen Körpergröße von $175,0 \pm 10,6$ cm, sowie einem mittleren BMI von $22,7 \pm 2,2$ kg/m². Die quantitativen Merkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	<i>N</i>	<i>Alter</i> <i>[Jahre]</i>	<i>Gewicht</i> <i>[kg]</i>	<i>Größe</i> <i>[cm]</i>	<i>BMI</i> <i>[kg/m²]</i>
<i>Mittelwert</i>	24	26,5	70,1	175,0	22,7
<i>Standardabweichung</i>	24	6,9	13,1	10,6	2,2

Tabelle 1: Quantitative Merkmale der Studienpopulation

4.2 Änderung der PWTT nach verschiedenen Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der PWTT-Werte wurden zum Messzeitpunkt t0

Manöver	Parameter	t0 [ms]		t1 [ms]		t2 [ms]		t end [ms]	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PLR	Ohr Q	209,5	23,5	197,5	23,2			213,5	37,0
	Ohr R	178,7	15,6	163,4	13,3			179,1	21,0
	Finger Q	277,3	27,1	269,5	28,1			282,8	39,6
	Finger R	246,5	19,8	236,6	18,4			248,3	22,2
Aufstehen	Ohr Q	204,3	30,8	257,7	42,7	250,9	39,4	205,7	27,1
	Ohr R	164,5	16,6	220,4	37,4	212,0	28,1	168,6	20,7
	Finger Q	279,0	31,0	320,5	47,8	317,7	42,7	274,4	29,3
	Finger R	239,2	17,2	282,2	31,1	273,4	24,5	237,3	20,2
Valsalva	Ohr Q	196,6	26,9	195,4	38,4			198,5	24,1
	Ohr R	165,1	18,4	162,0	31,9			166,7	20,6
	Finger Q	270,9	26,5	270,9	28,9			271,8	24,5
	Finger R	239,1	16,0	236,2	24,0			239,7	19,7
Stufen-Test	Ohr Q	202,4	34,3	205,7	43,1	262,9	41,5	203,5	26,6
	Ohr R	163,9	18,2	166,7	22,7	214,8	24,0	165,6	18,1
	Finger Q	275,6	34,0	265,9	50,4	328,1	43,7	275,9	27,3
	Finger R	237,1	17,8	226,4	29,2	278,9	25,2	238,1	16,8

(vor dem Manöver, Baseline), t1 (eine Minute/direkt nach dem Manöver), t2 (fünf Minuten nach dem Manöver) und t end (Endmessung) berechnet. Sie sind in Tabelle 2 aufgelistet und die weiteren Lage- und Streuungsmaße in Abbildung 10 als Boxplots dargestellt. Die PWTT-Werte sind jeweils angeben für die Platzierung des Pulsoxymeters an Finger beziehungsweise Ohr, sowie den Beginn der PWTT mit Q-Zacke beziehungsweise R-Zacke des EKGs.

Tabelle 2: Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (SD) der verschiedenen PWTT-Werte

Aufgeführt zum Zeitpunkt t0 (Baseline), t1 (Messung 1 nach dem Manöver), t2 (Messung 2 nach dem Manöver) und t end (Endmessung). Passive-Leg-Raise-Test (PLR), Q=Beginn der PWTT-Messung mit der Q-Zacke im EKG, R=Beginn der PWTT-Messung mit der R-Zacke im EKG, Finger/Ohr=Ort des Pulsoxymeters

Beim Manöver PLR konnte eine Verkürzung der PWTT (in allen Messungen Ohr Q/R, Finger Q/R) beobachtet werden. Beim Manöver Aufstehen verlängerte sich die PWTT (in allen Messungen Ohr Q/R, Finger Q/R) nach einer Minute und verkürzte sich nach fünf Minuten wieder. Beim Manöver Valsalva konnte keine eindeutige Reaktion der PWTT auf das Manöver beobachtet werden, bei den Messungen Ohr Q/R und Finger R verkürzte sie sich lediglich minimal. Auch beim Stufentest verhielten sich die Messungen nicht gleichsinnig. In den Messungen Ohr Q/R verlängerte sich die PWTT leicht nach einer Minute, in den Messungen Finger R/Q verkürzte sich die PWTT leicht nach einer Minute. Nach fünf Minuten

zeigte sich die PWTT allerdings im Vergleich zur Baseline Messung in allen Messungen stark verlängert.

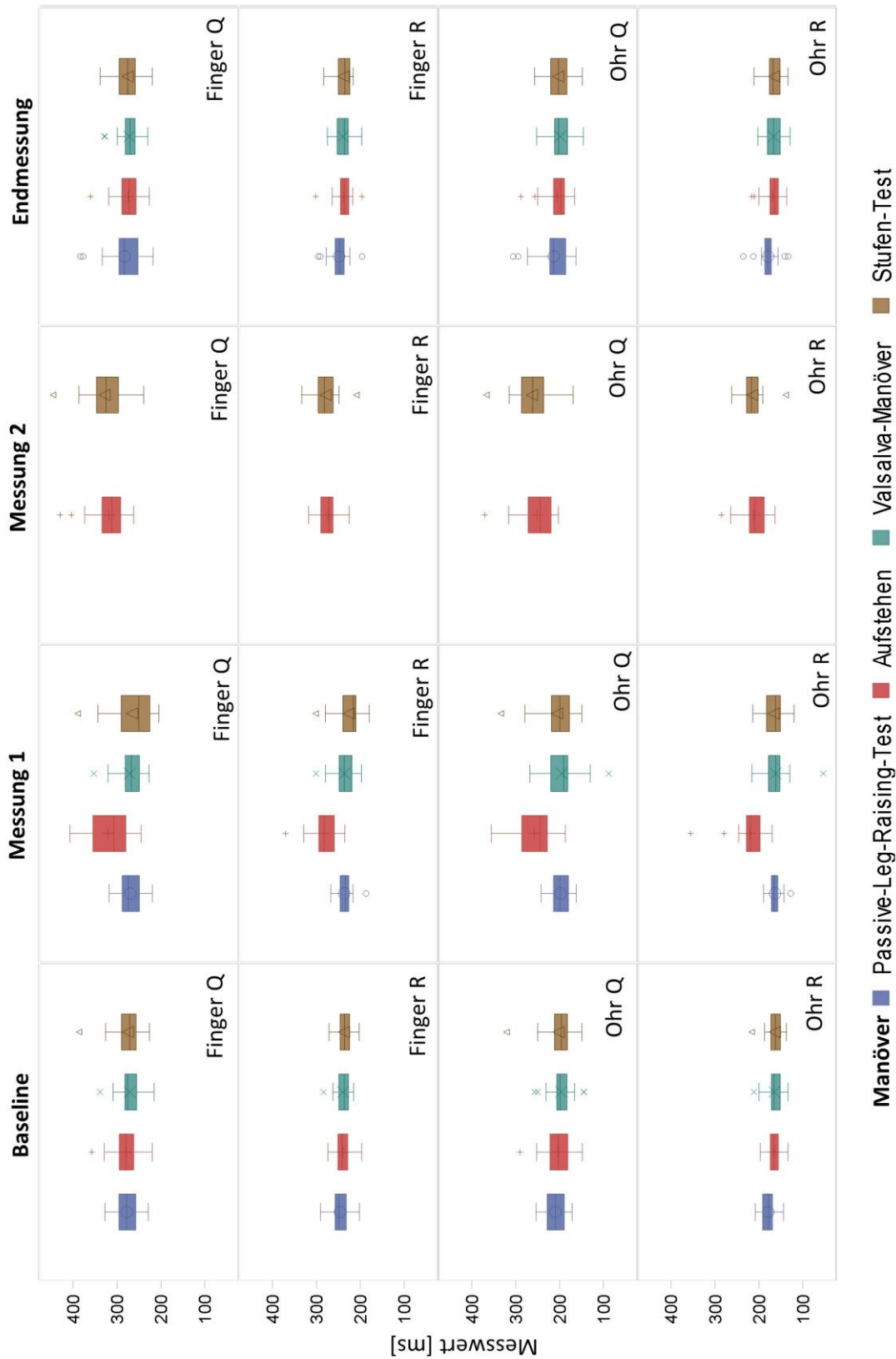


Abbildung 10: Verteilung der PWTT-Werte stratifiziert nach Zeitpunkt und Manöver, alle Perioden zusammengefasst

Aufgeführt zu den Zeitpunkten t_0 (Baseline), t_1 (Messung 1 nach dem Manöver), t_2 (Messung 2 nach dem Manöver) und t_{end} (Endmessung), Q=Beginn der PWTT-Messung mit der Q-Zacke im EKG, R=Beginn der PWTT-Messung mit der R-Zacke im EKG, Finger/Ohr=Ort des Pulsoxymeters

Um Wechselwirkungen der verschiedenen Manöver und Perioden auszuschließen, wurde ein Typ III Test auf Fixed Effekts durchgeführt. Die Differenzen zwischen der Baseline und der ersten Messung nach dem Manöver unterschieden sich zwischen den Manövern, die Reaktion auf das Manöver unterschied sich also zwischen den Manövern (vergleiche Tabelle 4: p-Werte gelb markiert). Es gab keinen Hinweis auf einen Periodeneffekt und die Unterschiede zwischen den Manövern hingen nicht von der Periode ab, es gab also keine Wechselwirkungen (vergleiche Tabelle 3: rot markierte p-Werte befinden sich deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05).

		p-Wert
Differenz Ohr Q	Manöver	<,0001
	Periode	0,7293
	Manöver*Periode	0,1684
Differenz Ohr R	Manöver	<.,0001
	Periode	0,8365
	Manöver*Periode	0,4901
Differenz Finger Q	Manöver	<,0001
	Periode	0,8267
	Manöver*Periode	0,3984
Differenz Finger R	Manöver	<,0001
	Periode	0,7002
	Manöver*Periode	0,4068

Tabelle 3: Test auf Fixed Effekts

Angabe des p-Wertes zum Signifikanzniveau von 0,05, Differenz=Differenz zwischen Baseline und 1. Messung nach dem Manöver, Q=Beginn der PWTT-Messung mit der Q-Zacke im EKG, R=Beginn der PWTT-Messung mit der R-Zacke im EKG, Finger/Ohr=Ort des Pulsoxymeters

Anschließend wurden die Messungen mit Hilfe eines gemischt linearen Modells vergleichend untersucht. In Tabelle 4 ist die mittlere Änderung der PWTT zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten (Baseline und 1. Messung nach dem Manöver, 1. Messung und 2. Messung nach dem Manöver, 1. Messung und Endmessung bzw. 2. Messung nach dem Manöver und Endmessung), die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls, sowie die p-Werte zum Signifikanzniveau von 0,05 angegeben. Der Passiv-Leg-Raise-Test zeigte in den Messungen Ohr R ($p=0,0024$) und Finger R ($p=0,0219$) einen signifikanten Effekt auf die PWTT. Für das Manöver Aufstehen war zum Zeitpunkt t_1 bei allen vier Messvarianten (Ohr Q/R, Finger Q/R) ein signifikanter Effekt des Manövers auf die PWTT zu beobachten (p stets $<,0001$). Zwischen den Messzeitpunkten t_1 und t_2 ergab sich lediglich eine signifikante

Änderung der PWTT für die Variante Finger R ($p=0,0413$). Zwischen dem Zeitpunkt t2 und der Endmessung änderte sich die PWTT wieder bei allen Messvarianten signifikant (p stets $<0,0001$). Für den Valsalva-Test konnte bei keiner der Messungen ein signifikanter Effekt beobachtet werden. Beim Stufen-Test konnte in der Messung Finger R ($p=0,0132$) zum Zeitpunkt t1 eine signifikante Änderung der PWTT beobachtet werden. Zwischen den Zeitpunkten t1 und t2, sowie t2 und der Endmessung zeigte die PWTT in allen vier Messvarianten eine signifikante Änderung (p stets $<0,0001$). Die mittlere Änderung mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen für die einzelnen Manöver sind in Abbildung 11 dargestellt und verdeutlichen die oben beschriebene Beobachtungen.

PLR	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
<i>Ohr Q</i>	Baseline-t1	-11,9942	0,1605	-28,7700	4,7815
	Baseline-Ende	3,9870	0,6430	-12,7887	20,7628
	t1-Ende	-15,9813	0,0618	-32,7570	0,7945
<i>Ohr R</i>	Baseline-t1	-15,3562	0,0024	-25,2109	-5,5016
	Baseline-Ende	0,3383	0,9462	-9,5164	10,1929
	t1-Ende	-15,6945	0,0019	-25,5491	-5,8399
<i>Finger Q</i>	Baseline-t1	-7,7919	0,3631	-24,6267	9,0430
	Baseline-Ende	5,4521	0,5244	-11,3827	22,2869
	t1-Ende	-13,2439	0,1226	-30,0787	3,5909
<i>Finger R</i>	Baseline-t1	-9,9465	0,0219	-18,4398	-1,4533
	Baseline-Ende	1,8033	0,6764	-6,6900	10,2966
	t1-Ende	-11,7498	0,0069	-20,2431	-3,2566
Aufstehen	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
<i>Ohr Q</i>	Baseline-t1	53,4059	<,0001	36,6301	70,1816
	t1-t2	6,8424	0,4228	-9,9334	23,6181
	t2-Ende	45,1980	<,0001	28,4223	61,9738
	Baseline-Ende	1,3655	0,8728	-15,4103	18,1412
<i>Ohr R</i>	Baseline-t1	55,8615	<,0001	46,0069	65,7161
	t1-t2	8,3593	0,0961	-1,4953	18,2139
	t2-Ende	43,4673	<,0001	33,6127	53,3220
	Baseline-Ende	4,0348	0,4210	-5,8198	13,8895
<i>Finger Q</i>	Baseline-t1	41,5484	<,0001	24,7136	58,3833
	t1-t2	2,8320	0,7408	-14,0028	19,6668
	t2-Ende	43,2966	<,0001	26,4616	60,1314
	Baseline-Ende	-4,5801	0,5928	-21,4150	12,2547
<i>Finger R</i>	Baseline-t1	43,0552	<,0001	34,5619	51,5484

	t1-t2	8,8433	0,0413	0,3500	17,3365
	t2-Ende	36,0691	<,0001	27,5758	44,5623
	Baseline-Ende	-1,8572	0,6673	-10,3505	6,6361
Valsalva	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
Ohr Q	Baseline-t1	-1,1765	0,8903	-17,9523	15,5992
	Baseline-Ende	1,8649	0,8270	-14,9109	18,6407
	t1-Ende	-3,0414	0,7215	-19,8172	13,7343
Ohr R	Baseline-t1	-3,0405	0,5442	-12,8952	6,8141
	Baseline-Ende	1,6741	0,7384	-8,1805	11,5287
	t1-Ende	-4,7146	0,3472	-14,5692	5,1400
Finger Q	Baseline-t1	-0,00958	0,9991	-16,8444	16,8252
	Baseline-Ende	0,8457	0,9213	-15,9891	17,6805
	t1-Ende	-0,8553	0,9204	-17,6901	15,9796
Finger R	Baseline-t1	-2,8862	0,5042	-11,3794	5,6071
	Baseline-Ende	0,6419	0,8819	-7,8514	9,1351
	t1-Ende	-3,5281	0,4143	-12,0213	4,9652
Stufen-Test	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
Ohr Q	Baseline-t1	3,2796	0,7007	-13,4962	20,0553
	t1-t2	-57,2596	<,0001	-74,0353	-40,4838
	t2-Ende	59,4338	<,0001	42,6580	76,2096
	Baseline-Ende	1,1054	0,8969	-15,6704	17,8811
Ohr R	Baseline-t1	2,8359	0,5716	-7,0187	12,6905
	t1-t2	-48,0399	<,0001	-57,8945	-38,1853
	t2-Ende	49,1149	<,0001	39,2603	58,9696
	Baseline-Ende	1,7609	0,7253	-8,0937	11,6155
Finger Q	Baseline-t1	-9,6622	0,2596	-26,4971	7,1726
	t1-t2	-62,2562	<,0001	-79,0910	-45,4214
	t2-Ende	52,2401	<,0001	35,4053	69,0749
	Baseline-Ende	0,3539	0,9670	-16,4809	17,1887
Finger R	Baseline-t1	-10,7581	0,0132	-19,2514	-2,2648
	t1-t2	-52,5644	<,0001	-61,0576	-44,0711
	t2-Ende	40,8504	<,0001	32,3571	49,3436
	Baseline-Ende	0,9559	0,8249	-7,5374	9,4492

Tabelle 4: Mittlere Änderung der PWTT zwischen Baseline, 1. Messung nach den Manövern (t1), 2. Messung nach den Manövern (t2) und der Endmessung (Ende)

untere/obere Grenze=Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls, p-Wert zum Signifikanzniveau von 0,05, Q=Beginn der PWTT-Messung mit der Q-Zacke im EKG, R=Beginn der PWTT-Messung mit der R-Zacke im EKG, Finger/Ohr=Ort des Pulsoxymeters

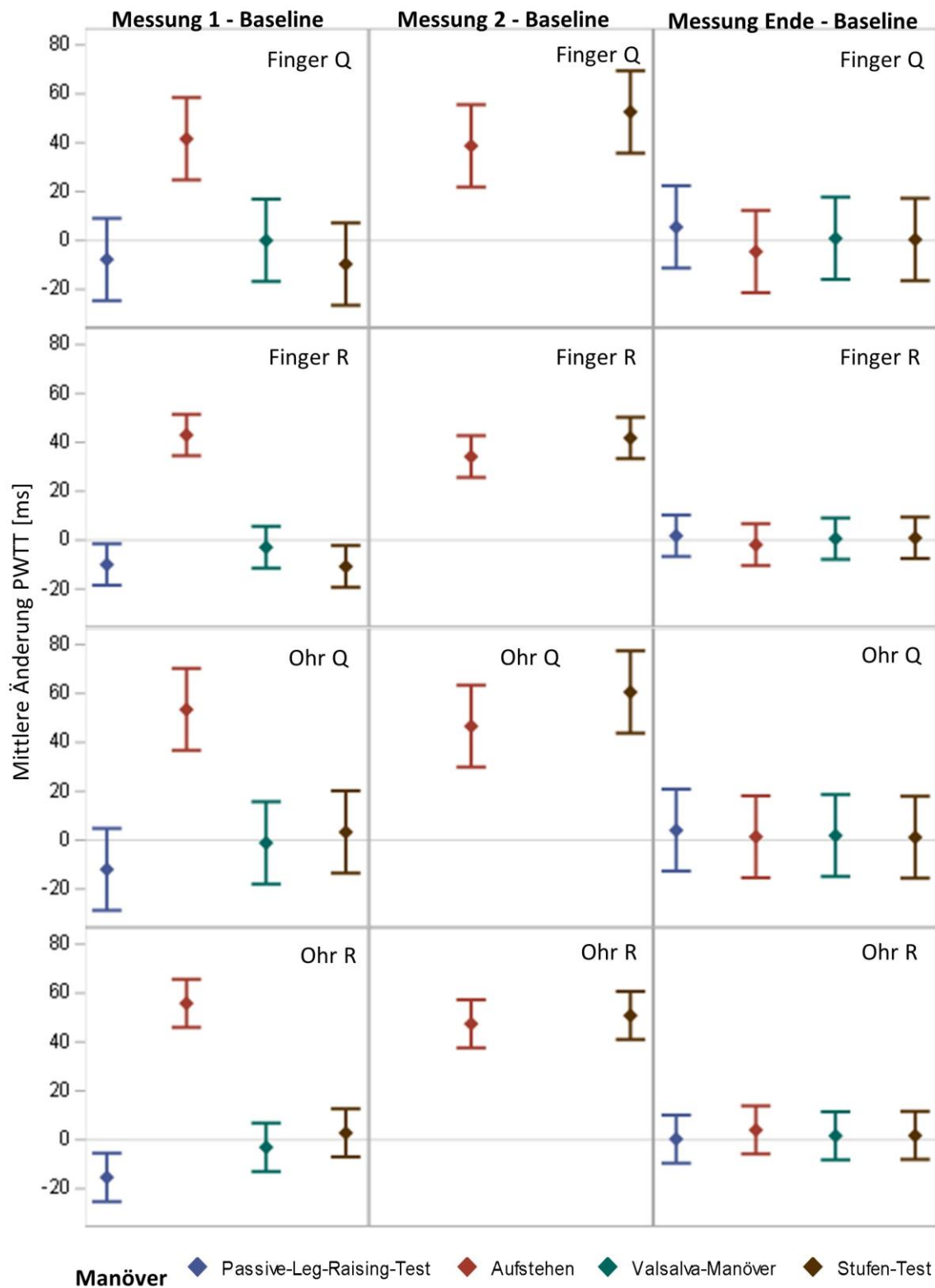


Abbildung 11: Mittlere Änderung der PWTT-Parameter mit 95% Konfidenzintervall gruppiert nach Zeitpunkt und Manöver

Q=Beginn der PWTT-Messung mit der Q-Zacke im EKG, R=Beginn der PWTT-Messung mit der R-Zacke im EKG, Finger/Ohr=Ort des Pulsoxymeters

4.3 Änderung der übrigen Parameter nach verschiedenen Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik

Auch die Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter SV, HZV, MAP und HF wurden zum Messzeitpunkt t0 (vor dem Manöver), t1 (eine Minute/direkt nach dem Manöver), t2 (fünf Minuten nach dem Manöver) und t end (Endmessung) berechnet (siehe Tabelle 5) und in Abbildung 12 graphisch als Boxplots dargestellt.

Beim Manöver PLR stiegen SV und HZV an, der MAP sank und die Herzfrequenz zeigte keine wesentliche Veränderung. Beim Manöver Aufstehen sanken SV und HZV nach einer Minute. MAP und HF stiegen an und sanken erst wieder bei der Endmessung im Liegen. Beim Manöver Valsalva sank das SV, MAP und HF stiegen an und das HZV zeigte keine Reaktion auf das Manöver. Beim Stufentest stiegen alle vier Parameter nach einer Minute stark an und sanken nach fünf Minuten wieder, wobei das SV bei der Messung nach fünf Minuten unter das Baseline-Niveau sank.

Manöver	Parameter	t0 [ms]		t1 [ms]		t2 [ms]		t end [ms]	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PLR	SV	53,5	19,5	60,8	23,2			52,3	20,4
	HZV	3,6	1,4	4,1	1,7			3,4	1,3
	MAP	93,6	9,0	89,6	9,9			93,9	8,4
	HF	68,0	11,9	68,4	12,2			66,5	12,3
Aufstehen	SV	58,1	19,2	43,9	17,1	41,7	13,7	57,4	23,6
	HZV	4,0	1,4	3,5	1,5	3,5	1,3	3,8	1,6
	MAP	88,5	9,0	97,0	9,6	96,4	8,8	89,1	8,0
	HF	69,0	12,0	81,3	16,3	84,1	15,7	66,3	12,2
Valsalva	SV	58,3	21,9	50,7	20,1			56,8	19,2
	HZV	3,9	1,6	3,8	1,6			3,8	1,5
	MAP	89,8	9,3	100,7	14,1			89,0	8,5
	HF	67,9	14,0	76,3	14,4			66,9	13,1
Stufen-Test	SV	57,5	21,0	61,3	22,5	42,9	14,8	60,1	22,5
	HZV	3,8	1,5	7,0	2,7	4,0	1,6	4,0	1,6
	MAP	88,9	9,5	110,5	9,2	97,0	8,7	89,8	9,3
	HF	66,5	12,0	115,7	22,2	94,7	24,4	68,5	13,0

Tabelle 5: Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (SD) der Parameter SV, HZV, MAP und HF

Aufgeführt zum Zeitpunkt t0 (Baseline), t1 (Messung 1 nach dem Manöver), t2 (Messung 2 nach dem Manöver) und t end (Endmessung), Passive-Leg-Raise-Test (PLR), Aufstehen, Valsalva-Manöver und Stufentest

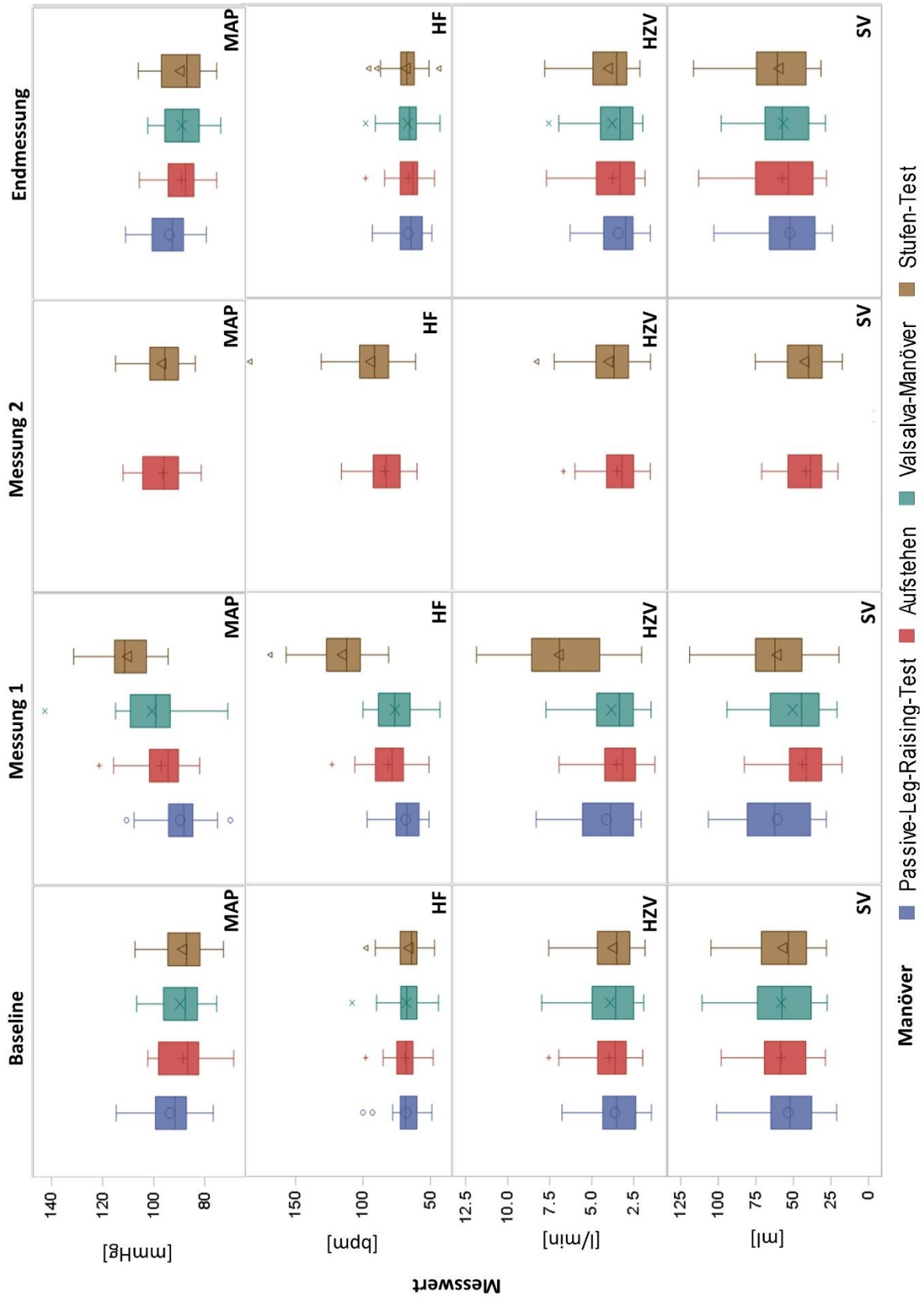


Abbildung 12: Verteilung der Parameter MAP, HF, HZV und SV zu den Zeitpunkten t_0 (Baseline), t_1 (Messung nach einer Minute), t_2 (Messung nach fünf Minuten) und t_{end} (Endmessung), alle Perioden zusammengefasst

Analog zu den PWTT-Parametern wurden auch die Parameter SV, HZV, MAP und HF mit Hilfe eines gemischt linearen Modells vergleichend untersucht. In Tabelle 6 ist die mittlere Änderung der Parameter zwischen Baseline, 1. Messung nach den Manövern (t1), 2. Messung nach den Manövern (t2) und der Endmessung (Ende), die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls sowie die p-Werte zum Signifikanzniveau von 0,05 angegeben. Die mittlere Änderung der Parameter mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen für die einzelnen Manöver sind in Abbildung 13 dargestellt.

Beim PLR sah man bei den Parametern SV, HZV und MAP einen signifikanten Effekt auf das Manöver ($p < 0,05$). Für das Manöver Aufstehen war bei allen vier Parametern (SV, HZV, MAP, HF) ein signifikanter Effekt des Manövers zum Zeitpunkt t1 zu beobachten ($p < 0,05$). Zwischen den Messzeitpunkten t1 und t2 änderten sich die vier Parameter nicht signifikant. Bei dem Manöver Valsalva konnte eine signifikante Änderung der Parameter SV, MAP und HF ($p < 0,05$) beobachtet werden. Auf den Stufen-Test hin zeigten die Parameter HZV, MAP und HF zum Zeitpunkt t1 eine signifikante Änderung ($p < 0,0001$), zwischen den Messungen t1 und t2 änderten sich alle vier Parameter signifikant.

PLR	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
SV [ml]	Baseline-t1	7,2692	0,0010	2,9680	11,5704
	Baseline- Ende	-1,2026	0,5826	-5,5038	3,0386
	t1-Ende	8,4718	0,0001	4,1706	12,7730
HZV [l/min]	Baseline-t1	0,5179	0,0130	0,1102	0,9256
	Baseline- Ende	-0,1830	0,3777	-0,5908	0,2247
	t1-Ende	0,7009	0,0008	0,2932	1,1087
MAP [mmHg]	Baseline-t1	-4,0000	0,0052	-6,7963	-1,2037
	Baseline- Ende	0,2639	0,8528	-2,5324	3,0602
	t1-Ende	-4,2639	0,0029	-7,0602	-1,4676
HF [bpm]	Baseline-t1	0,3750	0,8903	-4,9719	5,7219
	Baseline- Ende	-1,5000	0,5813	-6,8469	3,8469
	t1-Ende	1,8750	0,4907	-3,4719	7,2219
Aufstehen	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
SV [ml]	Baseline-t1	-14,1075	<,0001	-18,4087	-9,8063
	t1-t2	2,2220	0,3101	-2,0791	6,5232
	t2-Ende	-15,6627	<,0001	-19,9639	-11,3616
	Baseline- Ende	-0,6668	0,7605	-4,9680	3,6344

	Ende				
<i>HZV [l/min]</i>	Baseline-t1	-0,4316	0,0381	-0,08394	-0,02391
	t1-t2	0,04931	0,8120	-0,3584	0,4570
	t2-Ende	-0,2691	0,1950	-0,6768	0,1386
	Baseline-Ende	-0,2119	0,3073	-0,6196	0,1959
<i>MAP [mmHg]</i>	Baseline-t1	8,5694	<,0001	5,7731	11,3658
	t1-t2	0,6806	0,6323	-2,1158	3,4769
	t2-Ende	7,2361	<,0001	4,4398	10,0324
	Baseline-Ende	1,4209	0,6463	-2,1435	3,4491
<i>HF [bpm]</i>	Baseline-t1	12,2917	<,0001	6,9448	17,6386
	t1-t2	-2,7917	0,3050	-8,1386	2,5552
	t2-Ende	17,8333	<,0001	12,4864	23,1802
	Baseline-Ende	-2,7500	0,3123	-8,0969	2,5969
Valsalva	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
<i>SV [ml]</i>	Baseline-t1	-7,6213	0,0006	-11,9225	-3,3202
	Baseline-Ende	-1,4968	0,4940	-5,7980	2,8044
	t1-Ende	2,1856	0,0054	-10,4258	-1,8234
<i>HZV [l/min]</i>	Baseline-t1	-0,09235	0,6561	-0,5001	0,3154
	Baseline-Ende	-0,1395	0,5012	-0,5472	0,2682
	t1-Ende	0,04716	0,8201	-0,3606	0,4549
<i>MAP [mmHg]</i>	Baseline-t1	10,9444	<,0001	8,1481	13,7408
	Baseline-Ende	-0,7083	0,6185	-3,5047	2,0880
	t1-Ende	11,6528	<,0001	8,8565	14,4491
<i>HF [bpm]</i>	Baseline-t1	8,3750	0,0022	3,0281	13,7219
	Baseline-Ende	-1,0000	0,7131	-6,3469	4,3469
	t1-Ende	9,3750	0,0006	4,0281	14,7219
Stufen-Test	Zeitpunkt	mittlere Änderung der PWTT [ms]	p-Wert	Untere Grenze [ms]	Obere Grenze [ms]
<i>SV [ml]</i>	Baseline-t1	3,0294	0,1770	-1,3757	7,4345
	t1-t2	17,6139	<,0001	13,2088	22,0190
	t2-Ende	-17,1761	<,0001	-21,4773	-12,8749
	Baseline-Ende	2,5916	0,2367	-1,7096	6,8928
<i>HZV [l/min]</i>	Baseline-t1	3,1567	<,0001	2,7391	3,5743
	t1-t2	2,9133	<,0001	2,4957	3,3309
	t2-Ende	-0,03199	0,8774	-0,4397	0,3757
	Baseline-Ende	0,2754	0,1848	-0,1323	0,6831
<i>MAP [mmHg]</i>	Baseline-t1	21,5694	<,0001	18,7731	24,3658
	t1-t2	13,4583	<,0001	10,6620	16,2547
	t2-Ende	7,1944	<,0001	4,3981	9,9908
	Baseline-Ende	0,9167	0,5194	-1,8797	3,7130

<i>HF [bpm]</i>	Baseline-t1	49,2083	<,0001	43,8614	54,5552
	t1-t2	20,9583	<,0001	15,6114	26,3052
	t2-Ende	26,1667	<,0001	20,8198	31,5136
	Baseline- Ende	2,0833	0,4438	-3,2636	7,4302

Tabelle 6: Mittlere Änderung der Parameter SV, HZV, MAP und HF zwischen Baseline, 1. Messung nach den Manövern (t1), 2. Messung nach den Manövern (t2) und der Endmessung (Ende)

untere/obere Grenze=Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls, p-Wert zum Signifikanzniveau von 0,05

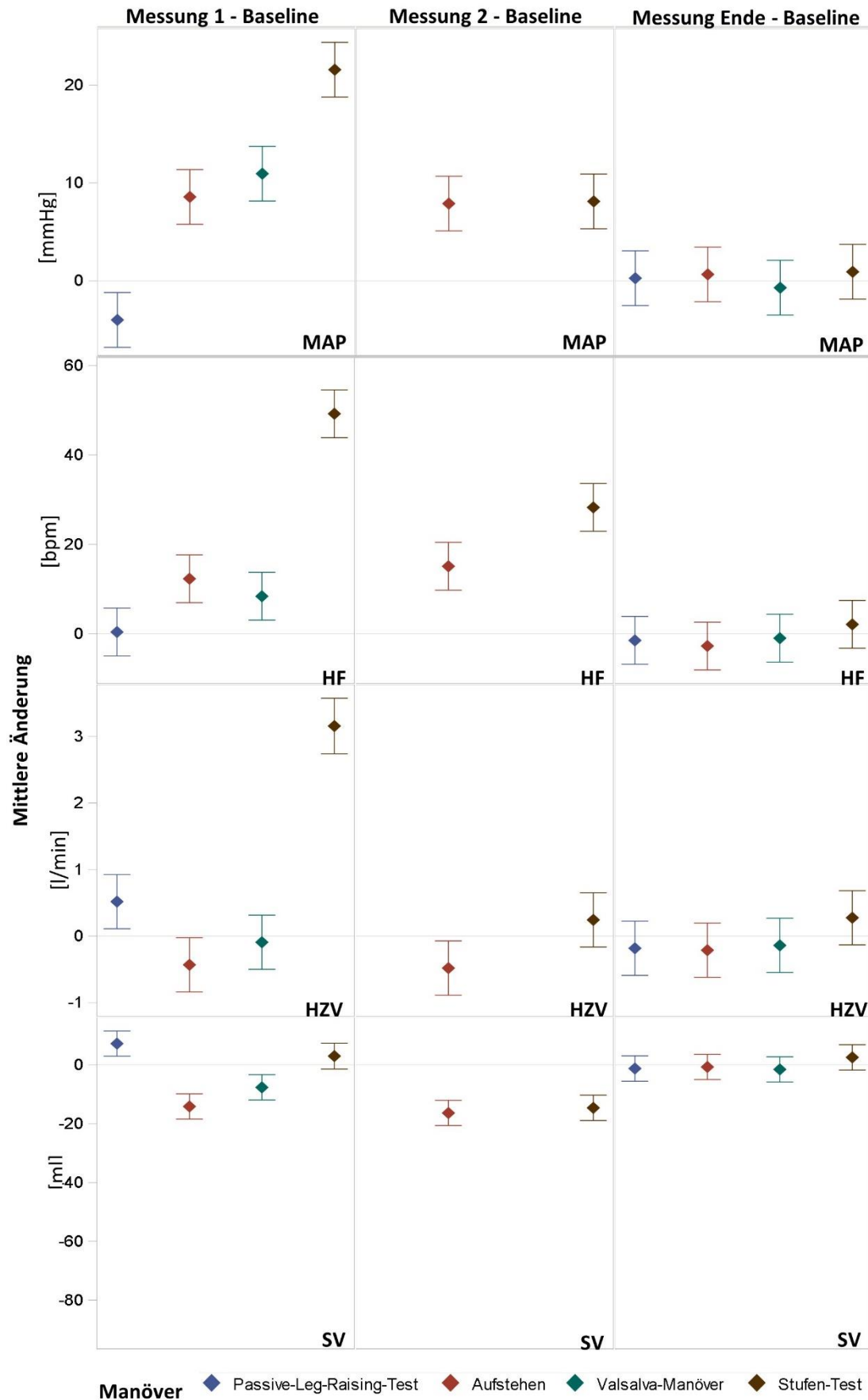


Abbildung 13: Mittlere Änderung der Parameter MAP, HF, HZV, SV mit 95% Konfidenzintervall gruppiert nach Zeitpunkt und Manöver

4.4 Vergleich der prozentualen Änderungen der Parameter PWTT, SV, HF und MAP nach jedem Manöver

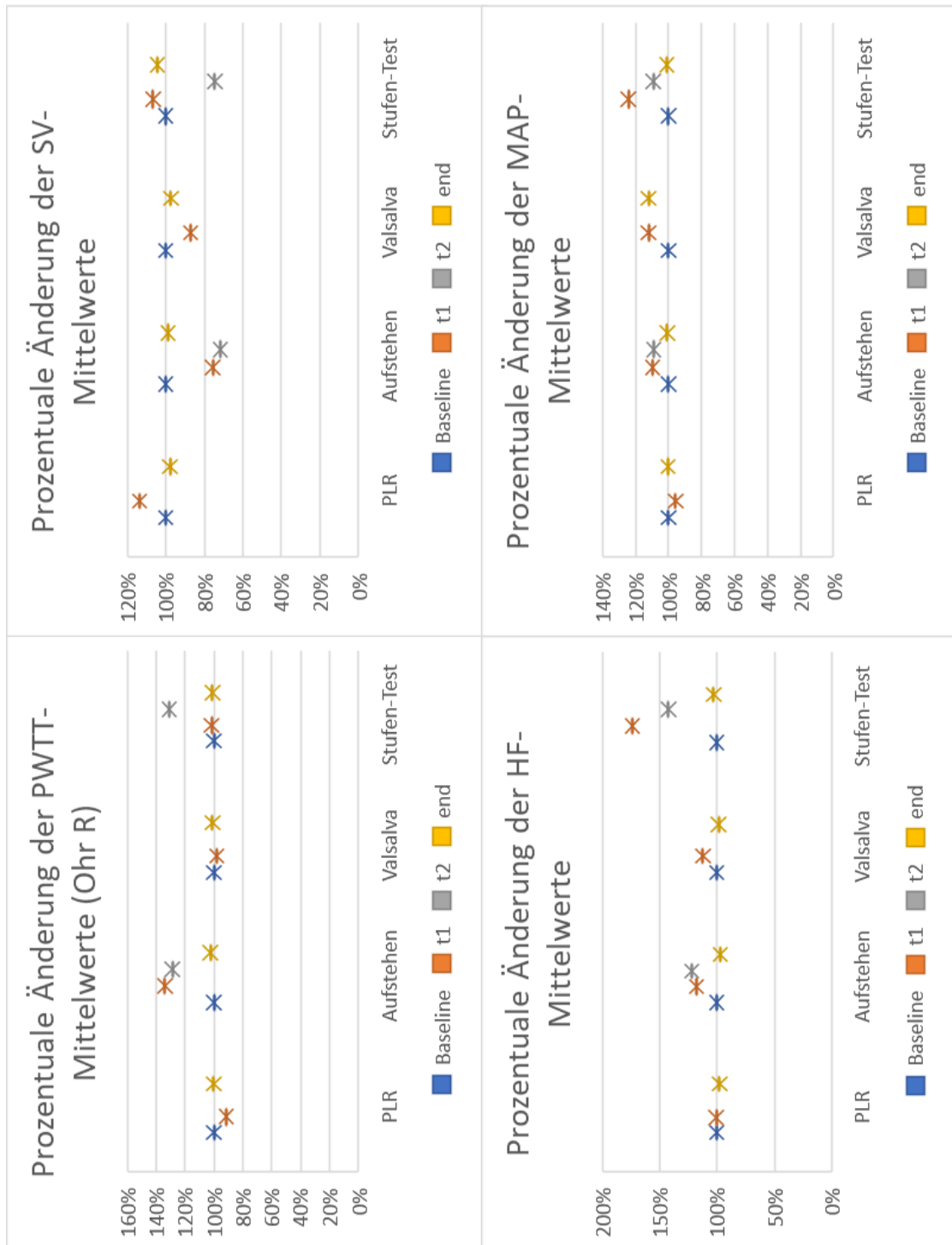


Abbildung 14: Mittlere prozentuale Änderung der Parameter PWTT, SV, HF und MAP bei jedem Manöver

Aufgeführt zu den Zeitpunkten Baseline, t1, t2 und Endmessung, die Baseline-Messung entspricht jeweils 100%

In Abbildung 14 sind die prozentualen Änderungen der Parameter PWTT, SV, HF und MAP vergleichend dargestellt. Für den Parameter PWTT wurde die Messung Ohr R ausgewählt, da die Messung am Ohr mutmaßlich das zentrale Blutvolumen besser widerspiegelt und der Beginn mit der R-Zacke mittlerweile das etabliertere Verfahren darstellt.

4.5 Assoziation von Änderungen der PWTT und Änderungen von SV, HZV, HF und MAP

Die Assoziation zwischen Änderungen der PWTT und Änderungen von etablierten hämodynamischen Parametern (SV, HZV, HF und MAP) wurde in Streudiagrammen graphisch dargestellt (siehe Abbildung 15). Als Maßzahl wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet (siehe Tabelle 7).

1. MANÖVER PLR

	Δ PWTT Finger Q	Δ PWTT Finger R	Δ PWTT Ohr R	Δ PWTT Ohr Q
Δ SV	<i>r</i> 0,14256	-0,21196	0,11849	-0,28143
	<i>p</i> 0,5064	0,3201	0,5813	0,1828
Δ HZV	<i>r</i> 0,11720	0,00394	0,09834	-0,21257
	<i>p</i> 0,5855	0,9854	0,6476	0,3186
Δ HF	<i>r</i> -0,14679	0,29217	-0,16978	0,03228
	<i>p</i> 0,4937	0,1659	0,4277	0,8810
Δ MAP	<i>r</i> -0,22697	0,25109	-0,27020	0,05580
	<i>p</i> 0,2862	0,2366	0,2016	0,7957

2. MANÖVER AUFSTEHEN

	Δ PWTT Finger Q	Δ PWTT Finger R	Δ PWTT Ohr R	Δ PWTT Ohr Q
Δ SV	<i>r</i> -0,08630	-0,13569	-0,07432	-0,10843
	<i>p</i> 0,6885	0,5273	0,7300	0,6140
Δ HZV	<i>r</i> -0,15053	-0,31017	-0,11426	-0,20784
	<i>p</i> 0,4826	0,1402	0,5950	0,3298
Δ HF	<i>r</i> 0,00594	-0,12614	0,01826	-0,03684
	<i>p</i> 0,9780	0,5570	0,9325	0,8643
Δ MAP	<i>r</i> -0,40577	-0,44896	-0,23769	-0,22074
	<i>p</i> 0,0491	0,0278	0,2634	0,3000

3. MANÖVER VALSALVA

	Δ PWTT Finger Q	Δ PWTT Finger R	Δ PWTT Ohr R	Δ PWTT Ohr Q
Δ SV	<i>r</i> -0,24484	-0,62281	-0,00419	-0,20606
	<i>p</i> 0,2489	0,0012	0,9845	0,3340
Δ HZV	<i>r</i> -0,38311	-0,60036	-0,24213	-0,35810
	<i>p</i> 0,0646	0,0019	0,2543	0,0858
Δ HF	<i>r</i> -0,27169	-0,12992	-0,41297	-0,32738
	<i>p</i> 0,1990	0,5451	0,0449	0,1184
Δ MAP	<i>r</i> 0,08774	0,11139	0,25337	0,32916
	<i>p</i> 0,6835	0,6043	0,2322	0,1163

4. MANÖVER STUFEN-TEST

	Δ PWTT Finger Q	Δ PWTT Finger R	Δ PWTT Ohr R	Δ PWTT Ohr Q
Δ SV	<i>r</i> -0,40825	-0,43838	-0,20517	-0,32803
	<i>p</i> 0,0593	0,0413	0,3597	0,1361
Δ HZV	<i>r</i> -0,24805	-0,23315	-0,35273	-0,09687
	<i>p</i> 0,2657	0,2964	0,1074	0,6680
Δ HF	<i>r</i> 0,23320	0,03762	0,15068	0,17558
	<i>p</i> 0,2728	0,8615	0,4822	0,4118
Δ MAP	<i>r</i> 0,16006	-0,16313	0,02704	-0,24376
	<i>p</i> 0,4550	0,4463	0,9002	0,2510

Tabelle 7: Korrelation der Änderung von SV, HZV, HF und MAP mit PWTT-Parametern für die Manöver PLR, Aufstehen, Valsalva und Stufen-Test

Differenz (Δ): Messung 1- Baseline, r =Pearson-Korrelationskoeffizient, p =zugehöriger p -Wert zum Signifikanz-Niveau von 0,05.

Bei den Manövern PLR und Aufstehen korrelierten die Änderungen der PWTT-Parameter nicht signifikant mit Δ SV, Δ HZV und Δ HF. Für das Manöver Aufstehen konnte zwischen der Änderung des MAP und der Änderung der PWTT für die Messung Finger Q und Finger R eine schwache, signifikant negative Korrelation beobachtet werden. Beim Valsalva –Manöver korrelierten Δ SV und Δ HZV negativ mit Δ PWTT Finger R, sowie Δ HF mit Δ PWTT Ohr R. Die übrigen Korrelationen waren schwach und zum 5%-Niveau nicht signifikant. Auch beim Stufentest war die Korrelation schwach, nur Δ PWTT Finger R korrelierte signifikant negativ mit Δ SV.

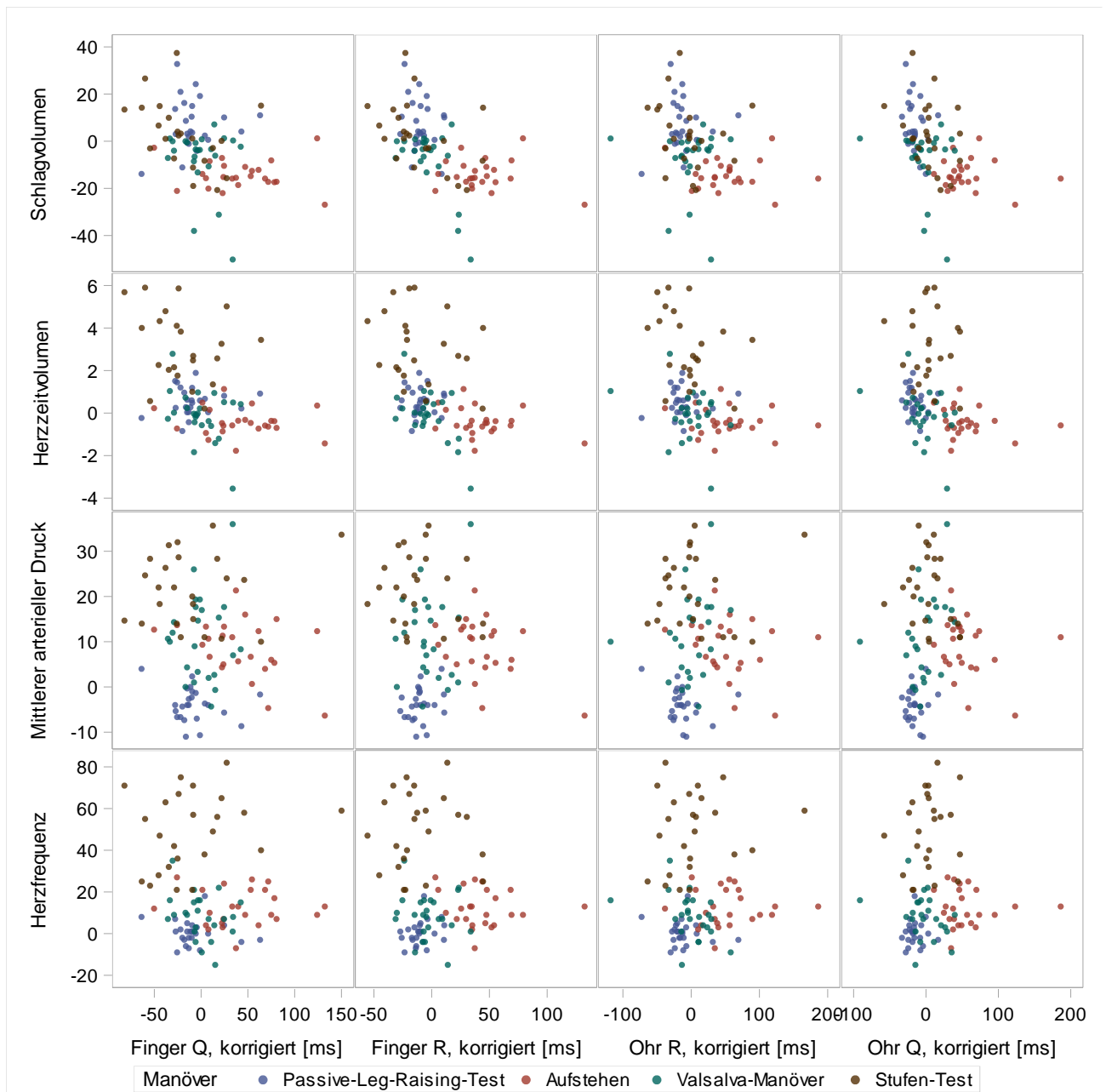


Abbildung 15: Assoziation der Änderungen von SV, HZV, HF und MAP mit PWTT-Parametern

Differenz: Baseline-Messung 1

5 Diskussion

Hintergrund der vorliegenden klinischen Studie war die Fragestellung, ob die Pulswellentransitzeit als Prädiktor der Volumenreagibilität herangezogen werden kann. Ziel war es, Änderungen der PWTT bei verschiedenen Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik zu beschreiben und mit Änderungen von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen zu vergleichen.

Die auch schon in vorausgegangenen Studien (101, 103) bestätigte Hypothese, dass PWTT und Schlagvolumen negativ korrelieren, konnte im Trend auch in dieser Studie beobachtet werden. PWTT konnte Änderungen der Hämodynamik im Sinne einer Autotransfusion, körperlichen Belastung sowie der Orthostase abbilden.

Es gibt bisher kaum Arbeiten, die sich mit Änderungen der PWTT bei Manövern zur Beeinflussung der Hämodynamik befassen. Vergleiche mit dem Herzzeitvolumen wurden in früheren Studien vor allem zur Validierung des esCCO durchgeführt, wobei die PWTT als Einzelkomponente meist nicht aufgeführt wurde (vgl. Kapitel 2.5.2).

Beim Manöver Passive-Leg-Raise stiegen, durch die Autotransfusion bedingt, Schlagvolumen (signifikante mittlere Änderung, $\Delta SV=7,3$ ml) und Herzzeitvolumen (signifikante mittlere Änderung, $\Delta HZV=0,52$ l/min) an, während sich die PWTT verkürzte. Eine signifikante mittlere Änderung der PWTT ($\Delta PWTT$) ergab sich hierbei für die Messungen Ohr R ($\Delta PWTT=-15,6$ ms) und Finger R ($\Delta PWTT=-9,9$ ms). Die Herzfrequenz zeigte keine signifikante Änderung und der Blutdruck (signifikante mittlere Änderung, $\Delta MAP=-4$ mmHg) sank. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der PWTT und der Änderung von HZV, SV, MAP oder HF beobachtet werden.

Der Passive-Leg-Raise-Test simuliert eine Zunahme des zentralen Blutvolumens durch eine Flüssigkeitsverschiebung von ungefähr 300ml Blut in Richtung des rechten Herzens (vgl. Kapitel 3.2.3.1). Die Steigerung des Schlagvolumens beziehungsweise des Herzzeitvolumens sowie die Verkürzung der PWTT sind in der Konsequenz auf die induzierte Vorlast-Erhöhung zurückzuführen. Die Abnahme des Blutdrucks basiert mutmaßlich auf der autonomen Gegenregulation, ausgelöst durch Barorezeptoren bei steigendem Schlagvolumen.

Im Gegensatz zu unserer Studie zeigte die PWTT in einer von Fischer et al. durchgeführten prospektiven Studie keine Änderung während des PLR. Sie verglichen das esCCO mit dem Herzzeitvolumen ermittelt aus der transthorakalen Doppler-Echokardiographie (CO-TTE) in Bezug auf die Fähigkeit schnelle Änderungen des Herzzeitvolumens (während PLR und fluid Challenge) abbilden zu können. Sie konnten, analog zu unserer Studie, keine Korrelation zwischen den beiden Messmethoden während des PLR ($r=0,07$, $n=30$) oder der fluid Challenge ($r=0,24$, $n=14$) beobachten. Die PWTT für sich betrachtet zeigte keine Änderung

während des PLR oder der fluid Challenge. Der PLR wurde äquivalent zu unserer Studie von einer 45° halbliegenden Position durchgeführt und die Beine passiv angehoben. Patienten/Patientinnen mit unregelmäßigem Herzrhythmus oder schlechter Echogenität wurden von der Studie ausgeschlossen (109). Im Vergleich zu unserer Studie handelte es sich nicht um gesunde Teilnehmer*innen, sondern um herzchirurgische Intensivpatienten-/patientinnen.

Beim Manöver Aufstehen konnte durch das venöse Pooling ein entgegengesetzter Effekt zum PLR beobachtet werden. Schlagvolumen (signifikante mittlere Änderung, $\Delta SV = -14,1$ ml) und Herzzeitvolumen (signifikante mittlere Änderung, $\Delta HZV = -0,43$ l/min) waren bei der Messung nach einer Minute gesunken, während sich die PWTT verlängerte. Eine signifikante mittlere Änderung der PWTT ($\Delta PWTT$) nach einer Minute ergab sich nach Anwendung des gemischt linearen Modells für alle Messungen (Ohr Q ($\Delta PWTT = 53,4$ ms), Ohr R ($\Delta PWTT = 55,9$ ms), Finger Q ($\Delta PWTT = 41,5$ ms), Finger R ($\Delta PWTT = 43,1$ ms)). Der mittlere arterielle Blutdruck (signifikante mittlere Änderung, $\Delta MAP = 8,6$ mmHg) und die Herzfrequenz (signifikante mittlere Änderung, $\Delta HF = 12,3$ bpm) stiegen, mutmaßlich ausgelöst durch die reflektorische Gegenregulation, an. Bei diesem Manöver bestand eine schwache signifikante Korrelation zwischen Änderungen der PWTT (Finger Q, Finger R) und Änderungen des MAP.

Durch das venöse Pooling versacken ungefähr 400ml Blut in den Kapazitätsgefäßen, was durch den verminderten venösen Rückstrom zum Herzen eine Verringerung der Vorlast zur Folge hat und damit eine Hypovolämie simuliert (vgl. Kapitel 3.2.4.4).

Eine ähnliche Reaktion der PWTT beobachteten Chan et al. in ihrer 2007 an 11 gesunden Probanden/Probandinnen durchgeführten Studie zur Änderung von PWTT und PEP während einer Kipptischuntersuchung (Kopfnäigung 0-80°), die eine zunehmende zentrale Hypovolämie simuliert. Analog zu der hier durchgeführten Studie war der Pulsoxymeter am Finger lokalisiert, der Beginn der PWTT wurde durch die R-Zacke des EKGs markiert und die Teilnehmer*innen atmeten spontan. Die PWTT konnte Variationen des PEP und des zentralen Blutvolumens widerspiegeln. Die PWTT verlängerte sich mit zunehmendem Kippwinkel kontinuierlich. Während einer leichten Hypovolämie (Kippwinkel 0-20°) reagierte die PWTT stärker auf den zentralen Volumenverlust als der Blutdruck. Somit schlussfolgerten die Autoren, dass die PWTT potenziell zur frühen Erkennung einer zentralen Hypovolämie nützlich sein könnte (116).

Beim Manöver Aufstehen konnte eine signifikante Änderung aller Parameter verzeichnet werden. Folglich scheint das Manöver gut geeignet Änderungen der Hämodynamik hervorzurufen. Die oben beschriebene Studie von Chan et al. stützt die im vorangegangenen Abschnitt aufgestellte Vermutung, dass die PWTT mutmaßlich sensibler auf frühe Volumenschwankungen reagiert als die anderen erhobenen Parameter.

Beim Manöver Valsalva konnte keine eindeutige Reaktion der PWTT auf das Manöver beobachtet werden. Die PWTT veränderte sich nur minimal und nicht signifikant. Das Schlagvolumen (signifikante mittlere Änderung, $\Delta SV = -7,6$ ml) verringerte sich, der mittlere arterielle Blutdruck (signifikante mittlere Änderung, $\Delta MAP = 10,9$ mmHg) und die Herzfrequenz (signifikante mittlere Änderung, $\Delta HF = 8,4$ bpm) stiegen an, während das Herzzeitvolumen keine signifikante Reaktion auf das Manöver zeigte. Die Änderungen von SV und HZV korrelierten signifikant negativ mit den Änderungen der PWTT (Finger R). Jedoch bleibt anzumerken, dass beim Manöver Valsalva weder eine signifikante Änderung der PWTT noch des HZV bestand.

In Abschnitt 3.2.4.3 ist die Physiologie des Valsalva-Manövers beschrieben. Die Abnahme des Schlagvolumens ist auf den verminderten venösen Rückstrom zum rechten Herzen aufgrund der intrathorakalen Druckerhöhung und der damit verbundenen Kompression der Vena cava zurückzuführen. In der frühen Phase des Manövers sowie am Ende des Manövers wäre mit einer Steigerung des Blutdrucks zu rechnen. Eine Steigerung der Herzfrequenz wäre eher gegen Ende des Manövers, ausgelöst durch den Baroreflex bei Schlagvolumen- und Blutdruckerniedrigung, zu erwarten. Die hämodynamische Reaktion auf das Valsalva-Manöver wird von Körperposition, Begleiterkrankungen sowie von unterschiedlichen physiologischen Ausgangssituationen einer Person beziehungsweise eines Patienten/einer Patientin beeinflusst. Alleine Variationen in diesen Ausgangsbedingungen können unterschiedliche Reaktionsmuster des Blutdrucks oder der Herzfrequenz hervorrufen (131). Die Dynamik der PWTT während eines Valsalva-Manövers ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Beim Manöver Stufen-Test war die größte Auswirkung auf die PWTT in Form einer Verkürzung nach fünf Minuten zu verzeichnen (signifikante mittlere Änderung bei allen Messvarianten, $\Delta PWTT$ Ohr Q = -57,3 ms, $\Delta PWTT$ Ohr R = -48 ms, $\Delta PWTT$ Finger Q = -62,6 ms, $\Delta PWTT$ Finger R = -52,6 ms). Eine signifikante mittlere Änderung der PWTT direkt nach der Belastung ergab sich lediglich in der Messung Finger R ($\Delta PWTT = -10,8$ ms). Schlagvolumen (mittlere Änderung nicht signifikant), Herzzeitvolumen (signifikante mittlere Änderung, $\Delta HZV = 3,2$ l/min), mittlerer arterieller Blutdruck (signifikante mittlere Änderung, $\Delta MAP = 21,6$ mmHg) und Herzfrequenz (signifikante mittlere Änderung, $\Delta HF = 49,2$ bpm) stiegen direkt nach Beendigung der Belastung stark an und sanken nach fünf Minuten wieder, wobei das Schlagvolumen bei der Messung nach fünf Minuten unter das Baseline-Niveau sank. Eine Erklärung für die schwach ausgeprägte Änderung der PWTT direkt nach Beendigung der Belastung im Vergleich zu den anderen Parametern könnte darin liegen, dass durch den Stufentest zunächst lediglich eine adrenerge Stimulation stattgefunden hat, jedoch keine Volumenverschiebung. Die starke Verkürzung der PWTT nach fünf Minuten Erholung könnte in der Konsequenz auf eine Volumenverschiebung durch das Stehen in

Zusammenhang mit einem Nachlassen der adrenergen Gegenregulation zurückzuführen sein. Eine schwache negative Korrelation ergab sich zwischen den Änderungen von Schlagvolumen und PWTT (Finger R). Auch bei diesem Manöver stellte das Auffinden des richtigen Schallfensters für die TTE-Messung eine Schwierigkeit für das genaue Timing dar. Ähnlich zu der hier durchgeführten Studie registrierten Takayanagi et al. in ihrer Studie an 89 Herzpatienten/Herzpatientinnen eine Verkürzung der PWTT während einer Belastung. Des Weiteren beobachteten sie bei Patienten/Patientinnen mit Herzinsuffizienz eine signifikant längere PWTT bei Spitzenbelastung als bei Patienten/Patientinnen ohne Herzinsuffizienz. Um den erhöhten Sauerstoffbedarf der Muskulatur bei Belastung zu decken, steigt unter anderem das HZV. Mit steigendem HZV verkürzt sich in der Konsequenz die PWTT. Takayanagi et al. schlussfolgerten, dass das geringere Ausmaß der PWTT-Verkürzung bei den Patienten mit Herzinsuffizienz auf einen begrenzten Anstieg des Herzzeitvolumens oder die Einnahme von vasoaktiven Substanzen zurückzuführen sein könnte (132).

Der Stufen-Test eignet sich gut, um eine durch Belastung ausgelöste hämodynamische Reaktion hervorzurufen. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen Schlagvolumen und PWTT beobachtet werden. Die hämodynamische Reaktion basiert unter anderem auf einer adrenergen Stimulation. Da sich die größte Veränderung der PWTT nach fünf Minuten Erholung und nicht im Vergleich zu den anderen Parametern direkt nach Beendigung der Belastung (am Gipfel der adrenergen Stimulation) zeigte, lässt sich mutmaßen, dass die PWTT stärker auf Volumenverschiebungen (Stehen während der Erholungsphase) als auf vegetative Reize (Belastung) reagiert.

Bezüglich einer Präferenz der Lokalisation des Pulsoxymeters an Finger beziehungsweise Ohr oder der Verwendung von Q- beziehungsweise R-Zacke zur Markierung des Beginns der PWTT lässt sich aus der vorliegenden Studie keine Aussage formulieren. Auch in der Arbeit von Fukui et al. zum Vergleich verschiedener Messmethoden der PWTT zur Vorhersage der Volumenreagibilität bleibt es unklar, ob die Verwendung von R- oder Q-Zacke beziehungsweise die Lokalisation des Pulsoxymeters an Ohr oder Finger die bessere Methode darstellt (119). Analog zu ihrer Studie und passend zur Physiologie war die PWTT mit Beginn mit der Q-Zacke bei allen Messungen um einige Millisekunden länger als mit Beginn der R-Zacke. Hinweisend festzustellen in unserer Arbeit ist, dass die beobachteten signifikanten Änderungen der PWTT bei den verschiedenen Manövern (PLR: Ohr R, Finger R, Aufstehen: alle PWTT-Messungen, Stufen-Test: Finger R) häufiger bei Verwendung der R-Zacke auftraten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Verwendung der R-Zacke bei schlechter EKG-Aufzeichnung zuverlässiger scheint. In den meisten früheren Studien wurde der Beginn der PWTT mit der R-Zacke definiert (109, 110, 112, 116, 132, 133). Befand sich das Pulsoxymeter am Ohr war die PWTT in allen Messungen kürzer als

bei Lokalisation des Pulsoxymeters am Finger. Auch diese Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen von Fukui et al.. Die Lokalisation des Pulsoxymeters am Ohr scheint im Vergleich eher das zentrale Blutvolumen abzubilden und dadurch womöglich unabhängiger von Einflüssen wie Hypothermie oder vasoaktiven Medikamenten zu sein. Des Weiteren könnte hier die Körpergröße einen Einflussfaktor darstellen. So sind die Baseline-Werte der PWTT (Finger R) bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen (134). Um diese Vermutung zu validieren sind allerdings weitere Studien notwendig.

Es gibt mehrere Faktoren, die mutmaßlich einen Einfluss auf die PWTT haben. Um diese zu verifizieren und eine Konsequenz für die klinische Anwendbarkeit daraus zu ziehen, sind weitere, größer angelegte Studien nötig. Zu diesen Einflussfaktoren gehören unter anderem Veränderungen des Gefäßtonus, welche medikamenteninduziert oder auf Auswirkungen des vegetativen Nervensystems zurückzuführen sein können (106, 133, 134, 135). Vor allem die PEP-Komponente der PWTT ist abhängig von HF, kardialer Kontraktilität und Vorlast (136). Gerade im operativen Setting sind Änderungen des Gefäßtonus, zum Beispiel durch eine Vasodilatation nach Einleitung einer Narkose oder durch die Gabe von Vasopressoren häufig und relevant. Des Weiteren stellt sich die Frage, welchen Einfluss Temperaturschwankungen und damit eventuell verbundenen Vasokonstriktion auf die PWTT haben, da gerade auch im Operationssaal der mögliche Wärmeverlust eine große Rolle spielt.

Die von uns durchgeführte Studie hat einige Limitationen. Zum einen wurde die Dynamik der Reaktion der Parameter auf die Manöver durch kurze Messzeitfenster, welche lediglich eine Momentaufnahme darstellen, nicht erfasst. Des Weiteren ist die Referenzmethode der Herzzeitvolumenmessung mittels TTE selbst fehleranfällig. Die TTE-Messung ist ein untersucherabhängiges Verfahren, welches sowohl der Interobserver-Variabilität (zwei verschiedene Untersucher*innen), als auch der Intraobserver-Variabilität unterlag (vgl. Kapitel 2.4.3). Außerdem stellt die TTE-Messung ein statisches Messverfahren, welches einem dynamischen unterlegen ist (vgl. Kapitel 2.5), dar. Das größte Problem bestand im zügigen Auffinden des korrekten Schallfensters (v.a. beim Valsalva-Manöver und Stufen-Test) bei wechselnden Körperpositionen und im sekundengenauen Timing. Des Weiteren konnte nicht bei jedem Probanden/jeder Probandin die gleiche Qualität der EKG- und Pulsoxymetrie-Aufzeichnung erreicht werden, was Auswirkungen auf die PWTT-Messung gehabt haben könnte. Es fand keine Temperaturmessung in unserem Untersuchungsraum statt. Zuletzt starteten die freiwilligen Teilnehmer*innen mit einem unterschiedlichen Volumenstatus in die Untersuchung (keine einheitliche Trinkmengen- /Koffein- /Alkohol- /Sportregelung), was einen Einfluss auf die Volumenreagibilität und damit auch

Auswirkungen auf die Reaktion der PWTT beziehungsweise des Schlagvolumens auf die verschiedenen Manöver zur Beeinflussung der Hämodynamik gehabt haben könnte. Bei der Interpretation unserer Studienergebnisse bleibt die geringe Fallzahl und die Tatsache, dass es sich um ein junges, gesundes Patientenkollektiv handelt, zu berücksichtigen.

Als Maßzahl für die Assoziation von Änderungen der PWTT und Änderungen von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Da in der vorliegenden Studie mehrere Signifikanztests an einem Datensatz durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse der Pearson-Korrelation vorsichtig zu interpretieren, da von einer Alpha-Fehler-Kumulierung ausgegangen werden muss und die beobachteten Korrelationen womöglich eher als zufällig zu werten sind. Auch die kürzlich durchgeführte Studie von Fukui et al. konnte keine Korrelation zwischen den best-PWTT Messungen und dem mittels Ösophagusdoppler-Sonographie (TEE) bestimmten Schlagvolumen zeigen ($r=-,129$, $p>0,05$). Veränderungen des SV nach Volumenbolusgabe (Definition der Volumenreagibilität bei 10%igem Anstieg) waren allerdings signifikant mit den best-PWTT-Werten vor Volumenbolusgabe assoziiert (119).

Zusammenfassend konnte die PWTT Änderungen der Hämodynamik abbilden. Besonders deutlich kam es im Sinne einer Vorlasterhöhung (PLR) zu einer signifikanten Verkürzung der PWTT, während bei einer Vorlasterniedrigung (Aufstehen) eine signifikante Verlängerung der PWTT beobachtet werden konnte. Bei Belastung (Stufen-Test) verkürzte sich die PWTT. Im Trendvergleich verhielten sich Schlagvolumen und Herzzeitvolumen gegenläufig zur PWTT, auch wenn die Parameter nicht eindeutig signifikant miteinander korreliert waren. Das Valsalva-Manöver scheint, zumindest angelehnt an unseren Studienaufbau, kein geeignetes Manöver zur Abbildung einer Änderung der Hämodynamik zu sein.

Für die klinische Praxis bietet die PWTT die Chance eines nicht-invasiven und kostengünstigen Überwachungsverfahrens, das vor allem als Frühwarntool an Bedeutung gewinnen könnte. Eine eingeschränkte Verwendbarkeit stellen hämodynamisch supprimierte Patienten dar, bei denen aufgrund einer Zentralisation oder eines niedrigen Herzzeitvolumens keine valide Pulsoxymetrikurve messbar ist. In solchen Situationen bleibt ein invasives Monitoring indiziert und gerechtfertigt.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie wurde an freiwilligen Probanden/Probandinnen (N=24) untersucht, ob der Parameter PWTT in der Lage ist Änderungen der Hämodynamik abzubilden und damit die Möglichkeit bietet als nicht-invasives Überwachungsverfahren zur Steuerung der Volumentherapie herangezogen zu werden.

Es wurden vier verschiedene Manöver zur Beeinflussung der Hämodynamik (Passive-Leg-Raise-Test, Aufstehen, Valsalva-Manöver und Stufen-Test) durchgeführt und dabei die Parameter PWTT, Herzfrequenz, Blutdruck und Schlagvolumen erfasst. Das Herzzeitvolumen wurde berechnet. Die PWTT wurde mittels LifeScope® Modell J BSM-9101 Monitor der Firma Nihon Kohden Europe GmbH (Rosbach, Deutschland) verbunden mit einer Studien-Software der Firma Nihon Kohden ermittelt. Die Erfassung des Schlagvolumens erfolgte mittels Sonographiegerät der Firma Philips Ultrasound (Bothell, Washington, USA), Modell Sparq®.

Die Ergebnisse der Studie unterstützen im Einklang mit früheren Studien die Hypothese, dass der Parameter PWTT Änderungen der Hämodynamik im Sinne einer Vorlaständerung abbilden kann: Bei der durch den PLR induzierten Autotransfusion konnte eine Verkürzung der PWTT und bei der durch das Aufstehen ausgelösten Orthostase eine Verlängerung der PWTT beobachtet werden. Auch bei der durch einen Belastungstest ausgelösten adrenergen Stimulation konnte die PWTT Änderungen der Hämodynamik aufzeichnen.

Des Weiteren konnte die auch schon in vorausgegangenen Studien (101, 103) bestätigte Hypothese, dass PWTT und Schlagvolumen negativ korrelieren, im Trend auch in dieser Studie beobachtet werden. Eine signifikante Korrelation der beiden Parameter im direkten Vergleich wurde jedoch nur für einzelne Messungen beobachtet.

Die PWTT vereint als nicht-invasiver, kontinuierlicher und bettseitig verfügbarer Parameter viele Anforderungen an ein ideales Überwachungsverfahren und birgt somit viel Potential in der klinischen Anwendung. Ob die PWTT in der Lage ist, die Volumenreagibilität im klinischen Setting vorauszusagen und damit zur Steuerung der Volumentherapie herangezogen werden kann, bedarf weiterer, größer angelegter Studien. Gerade im Hinblick auf Einflussfaktoren, im operativen Setting allen voran vasoaktive Substanzen, aber auch Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen oder adrenerge Stimulation, sind weitere Studien wünschenswert und erforderlich.

7 Literaturverzeichnis

1. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath! *Critical care* (London, England). 2019;23(1):274.
2. O'Neal JB, Shaw AD. Goal-directed therapy: what we know and what we need to know. *Perioperative Medicine*. 2015;4(1):1.
3. Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *European journal of anaesthesiology*. 2018;35(7):469-83.
4. Guest JF, Boyd O, Hart WM, Grounds RM, Bennett ED. A cost analysis of a treatment policy of a deliberate perioperative increase in oxygen delivery in high risk surgical patients. *Intensive care medicine*. 1997;23(1):85-90.
5. Ebm C, Cecconi M, Sutton L, Rhodes A. A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1194-203.
6. Manecke GR, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Critical care* (London, England). 2014;18(5):566.
7. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Critical care* (London, England). 2011;15(4):229.
8. Pestel G, Fukui K, Higashi M, Schmidtman I, Werner C. Metaanalysen zur Messgenauigkeit nichtinvasiver hamodynamischer Überwachungstechnologien bei Erwachsenen. *Anaesthesist*. 2018;67(6):409-25.
9. Sugo Y, Ukawa T, Takeda S, Ishihara H, Kazama T, Takeda J. A novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:2853-6.
10. Huppelberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 65-7 p.
11. Schrader J, Gödecke A, Kelm M. Bedeutung des Herzens für den Kreislauf. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 171-3.
12. Daut J. Herzmechanik. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 539-64.
13. Gödecke A, Schrader J, Kelm M. Regulation der Pumpleistung des Herzens. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9. vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019. p. 180-4.
14. Reuter DA, Goetz AE, Peter K. Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten *Der Anaesthesist*. 2003;52(11):1005-13.

15. Kutzt-Buschbeck JP, Lie RK, Schaefer J, Wilder N. Reassessing Diagrams of Cardiac Mechanics: From Otto Frank and Ernest Starling to Hiroyuki Suga. *Perspect Biol Med.* 2016;59(4):471-90.
16. Persson P. Wasser- und Elektrolyt-Haushalt. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 431-44.
17. Jelkmann W. Blut. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 477-502.
18. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K. Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie. *Der Anaesthesist.* 2017;66(3):153-67.
19. Statistisches Bundesamt(Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4 -Steller) 2022 [22.12.2022]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401217014.pdf?__blob=publicationFile.
20. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Peter K, Rehm M. Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlustes. *Der Anaesthesist.* 2007;56(8):747-64.
21. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg.* 1961;154:803-10.
22. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesthesia and analgesia.* 2005;100(4):1093-106.
23. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2263-74.
24. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *British journal of anaesthesia.* 2005;95(1):20-32.
25. Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery.* 2003;133(1):49-55.
26. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238(5):641-8.
27. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9320):1812-8.
28. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(1):25-32.
29. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British journal of anaesthesia.* 2002;89(4):622-32.

30. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest*. 1999;115(5):1371-7.
31. Brandstrup B. Finding the Right Balance. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2335-6.
32. Perko MJ, Jarnvig IL, Hojgaard-Rasmussen N, Eliassen K, Arendrup H. Electric impedance for evaluation of body fluid balance in cardiac surgical patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2001;15(1):44-8.
33. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical care (London, England)*. 2015;19:251.
34. Sirvent JM, Ferri C, Baro A, Murcia C, Lorenzo C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med*. 2015;33(2):186-9.
35. Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg*. 2013;37(6):1193-202.
36. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(7):843-51.
37. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):783-800.
38. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *British journal of anaesthesia*. 2006;97(6):755-7.
39. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94(6):1176-86.
40. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(6):1392-402.
41. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *Jama*. 2014;311(21):2181-90.
42. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive care medicine*. 2010;36(8):1327-32.
43. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical care (London, England)*. 2013;17(2):209.
44. Gurgel ST, do Nascimento P, Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(6):1384-91.
45. Ehmke H. Druck, Stromstärke und Widerstand. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 223-4.

46. Ehmke H. Arterieller Blutdruck. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 224-6.
47. Schröder T. Häodynamisches Monitoring - Basismonitoring. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2016;51(10):610-5.
48. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, Oschatz E, Kofler J, Woisetschläger C, et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. Critical Care Medicine. 2000;28(2):371-6.
49. Gardner RM. Direct arterial pressure monitoring. Current Anaesthesia & Critical Care. 1990;1(4):239-46.
50. Saugel B, Kouz K, Meidert AS, Schulte-Uentrop L, Romagnoli S. How to measure blood pressure using an arterial catheter: a systematic 5-step approach. Critical Care. 2020;24(1):172.
51. Gödecke A, Schrader J, Kelm M. Bipolare Standardableitung. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 207-8.
52. Gödecke A, Schrader J, Kelm M. Unipolare EKG-Ableitungen. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 208-2010.
53. Wiesenack C. 9. Monitoring. In: Wolfgang Z, Bernhard G, York Z, Hans Jürgen H, editors. Anästhesie beim geriatrischen Patienten. Berlin, Boston: De Gruyter; 2019. p. 170-201.
54. Mertzluft F, Zander R. Monitoring des Sauerstofftransportes mittels Puls-Oxymetrie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1993;28(1):40-4.
55. Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G. Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical monitoring and computing. 2016;30(3):265-74.
56. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970;283(9):447-51.
57. Waal E, Rossi L, Buhre W. Pulmonalarterienkatheter. Der Anaesthesist. 2006;55:713-30.
58. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 1954;39(3):153-64.
59. Zink W, Graf BM. Der Pulmonalarterienkatheter. Der Anaesthesist. 2001;50(8):623-45.
60. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(2).
61. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med. 2003;348(1):5-14.
62. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9484):472-7.

63. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(20):2713-20.
64. De Backer D, Vincent JL. The pulmonary artery catheter: is it still alive? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):204-8.
65. Gidwani UK, Goel S. The Pulmonary Artery Catheter in 2015: The Swan and the Phoenix. *Cardiol Rev*. 2016;24(1):1-13.
66. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110(3):799-811.
67. Beigel R, Cercek B, Arsanjani R, Siegel RJ. Echocardiography in the use of noninvasive hemodynamic monitoring. *J Crit Care*. 2014;29(1):184.e1-8.
68. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84.
69. Huang SJ, McLean AS. Appreciating the strengths and weaknesses of transthoracic echocardiography in hemodynamic assessments. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:894308.
70. Mercado P, Maizel J, Beyls C, Titeca-Beauport D, Joris M, Kontar L, et al. Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Critical care (London, England)*. 2017;21(1):136.
71. Marcelino P, Germano N, Marum S, Fernandes AP, Ribeiro P, Lopes MG. Haemodynamic parameters obtained by transthoracic echocardiography and Swan-Ganz catheter: a comparative study in liver transplant patients. *Acta medica portuguesa*. 2006;19(3):197-205.
72. Cornette J, Laker S, Jeffery B, Lombaard H, Alberts A, Rizopoulos D, et al. Validation of maternal cardiac output assessed by transthoracic echocardiography against pulmonary artery catheterization in severely ill pregnant women: prospective comparative study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):25-31.
73. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation*. 1983;67(3):593-602.
74. McLean AS, Needham A, Stewart D, Parkin R. Estimation of cardiac output by noninvasive echocardiographic techniques in the critically ill subject. *Anaesthesia and intensive care*. 1997;25(3):250-4.
75. Zhang Y, Wang Y, Shi J, Hua Z, Xu J. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(10):e0222105.
76. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134(1):172-8.

77. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007;35(1):64-8.
78. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(3):290-5.
79. Perel A. Using Dynamic Variables to Guide Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*. 2020;133(4):929-35.
80. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? *Journal of clinical monitoring and computing*. 2011;25(1):45-56.
81. Bilchick KC, Wise RA. Paradoxical physical findings described by Kussmaul: pulsus paradoxus and Kussmaul's sign. *Lancet*. 2002;359(9321):1940-2.
82. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005;103(2):419-28.
83. Huber W, Rockmann F. Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2008;45(6):337-59.
84. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134-8.
85. Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*. 1998;274(2):H500-5.
86. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):111.
87. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology*. 2011;115(2):231-41.
88. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse Pressure Variation Predicts Fluid Responsiveness Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest*. 2004;126(5):1563-8.
89. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(6):746-55.
90. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *British journal of anaesthesia*. 2006;97(6):808-16.
91. Yazigi A, Khoury E, Hlais S, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G, et al. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012;26(3):387-90.

92. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Critical care (London, England)*. 2007;11(5):R100.
93. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6):650.
94. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine*. 2003;29(3):476-80.
95. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive care medicine*. 2005;31(4):517-23.
96. Teboul JL, Monnet X, Chemla D, Michard F. Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):22-31.
97. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):951-6.
98. Messina A, Dell'Anna A, Baggiani M, Torrini F, Maresca GM, Bennett V, et al. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):264.
99. Gavelli F, Shi R, Teboul JL, Azzolina D, Monnet X. The end-expiratory occlusion test for detecting preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Annals of intensive care*. 2020;10(1):65.
100. Ochiai R, Takeda J, Hosaka H, Sugo Y, Tanaka R, Soma T. The relationship between modified pulse wave transit time and cardiovascular changes in isoflurane anesthetized dogs. *Journal of clinical monitoring and computing*. 1999;15(7-8):493-501.
101. Sugo Y, Ukawa T, Takeda S, Ishihara H, Kazama T, Takeda J. A novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2010;2010:2853-6.
102. Sano H, Chambers JP. Ability of pulse wave transit time to detect changes in stroke volume and to estimate cardiac output compared to thermodilution technique in isoflurane-anaesthetised dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2017;44(5):1057-67.
103. Bataille B, Bertuit M, Mora M, Mazerolles M, Cocquet P, Masson B, et al. Comparison of esCCO and transthoracic echocardiography for non-invasive measurement of cardiac output intensive care. *British journal of anaesthesia*. 2012;109(6):879-86.
104. Ishihara H, Okawa H, Tanabe K, Tsubo T, Sugo Y, Akiyama T, et al. A new non-invasive continuous cardiac output trend solely utilizing routine cardiovascular monitors. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2004;18(5-6):313-20.
105. Yamada T, Tsutsui M, Sugo Y, Sato T, Akazawa T, Sato N, et al. Multicenter study verifying a method of noninvasive continuous cardiac output measurement using pulse wave transit time: a

comparison with intermittent bolus thermodilution cardiac output. *Anesthesia and analgesia*. 2012;115(1):82-7.

106. Tsutsui M, Araki Y, Masui K, Kazama T, Sugo Y, Archer TL, et al. Pulse wave transit time measurements of cardiac output in patients undergoing partial hepatectomy: a comparison of the esCCO system with thermodilution. *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(6):1307-12.

107. Biais M, Berthezene R, Petit L, Cottenceau V, Sztark F. Ability of esCCO to track changes in cardiac output. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(3):403-10.

108. Ball TR, Tricinella AP, Kimbrough BA, Luna S, Gloyna DF, Villamaria FJ, et al. Accuracy of noninvasive estimated continuous cardiac output (esCCO) compared to thermodilution cardiac output: a pilot study in cardiac patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2013;27(6):1128-32.

109. Fischer MO, Balaire X, Le Mauff de Kergal C, Boisselier C, Gerard JL, Hanouz JL, et al. The diagnostic accuracy of estimated continuous cardiac output compared with transthoracic echocardiography. *Can J Anaesth* 2014;61(1):19-26.

110. Sugo Y, Sakai T, Terao M, Ukawa T, Ochiai R. The comparison of a novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time and echo Doppler during exercise. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; San Diego, CA, USA 2012. p. 236-9.

111. Mansencal N, Delobelle J, Balagny P, Badie J, Ihaddaden M, Arslan M, et al. Usefulness of a noninvasive cardiac output measurement using pulse wave transit time in coronary care unit. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4411-2.

112. Feissel M, Aho LS, Georgiev S, Tapponnier R, Badie J, Bruyere R, et al. Pulse Wave Transit Time Measurements of Cardiac Output in Septic Shock Patients: A Comparison of the Estimated Continuous Cardiac Output System with Transthoracic Echocardiography. *PloS one*. 2015;10(6):e0130489.

113. Weissler AM. Current concepts in cardiology. Systolic-time intervals. *N Engl J Med*. 1977;296(6):321-4.

114. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(1):337-42.

115. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2534-9.

116. Chan GS, Middleton PM, Celler BG, Wang L, Lovell NH. Change in pulse transit time and pre-ejection period during head-up tilt-induced progressive central hypovolaemia. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2007;21(5):283-93.

117. Sano H, Fujiyama M, Wightman P, Cave NJ, Gieseg MA, Johnson CB, et al. Investigation of percentage changes in pulse wave transit time induced by mini-fluid challenges to predict fluid responsiveness in ventilated dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019;29(4):391-8.

118. Yamashita K. Pulse-wave transit time with ventilator-induced variation for the prediction of fluid responsiveness. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e484.

119. Fukui K, Wirkus JM, Hartmann EK, Schmidtman I, Pestel GJ, Griemert EV. Non-invasive assessment of Pulse Wave Transit Time (PWTT) is a poor predictor for intraoperative fluid responsiveness: a prospective observational trial (best-PWTT study). *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):60.
120. Williams E. Experimental Designs Balanced for the Estimation of Residual Effects of Treatments. *Australian Journal of Chemistry.* 1949;2(2):149-68.
121. Wang B-S, Wang X-J, Gong L-K. The Construction of a Williams Design and Randomization in Cross-Over Clinical Trials Using SAS. *Journal of Statistical Software, Code Snippets.* 2009;29(1):1–10.
122. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive care medicine.* 2010;36(9):1475-83.
123. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Critical care (London, England).* 2015;19:18.
124. Kasch FW, Phillips WH, Carter JE, Ross WD, Boyer JL. Maximum work capacity in middle-aged males by a step test method. *The Journal of sports medicine and physical fitness.* 1965;5(4):198-202.
125. Oesch P, Kool J. Kardiopulmonale Belastbarkeit: 3-Minuten-Stufentest. In: Oesch P, Hilfiker R, Keller S, Kool J, Luomajoki H, Schädler S, et al., editors. *Assessments in der Rehabilitation: Band 2 Bewegungsapparat.* 2. ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2011. p. 206-9.
126. Ghazal SN. Valsalva maneuver in echocardiography. *J Echocardiogr.* 2017;15(1):1-5.
127. Schellong F. *Regulationsprüfung des Kreislaufs: Funktionelle Differentialdiagnose von Herz- und Gefäßstörungen.* Darmstadt Dr. Dietrich Steinkopff Verlag; 1954.
128. Fanciulli A, Campese N, Wenning GK. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clinical Autonomic Research.* 2019;29(4):363-6.
129. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 1997;2(2):177-94.
130. Bazett H. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353-70.
131. Kumar CM, Van Zundert AAJ. Intraoperative Valsalva maneuver: a narrative review. *Can J Anaesth* 2018;65(5):578-85.
132. Takayanagi Y, Koike A, Kubota H, Wu L, Nishi I, Sato A, et al. Pulse wave transit time during exercise testing reflects the severity of heart disease in cardiac patients. *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):21-6.
133. Budiman H, Wakita R, Ito T, Maeda S. Factors Associated with Variability in Pulse Wave Transit Time Using Pulse Oximetry: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2022;11(14):3963.
134. Kang JE, Song IK, Lee JH, Hur M, Kim JT, Kim HS. Pulse transit time shows vascular changes caused by propofol in children. *Journal of clinical monitoring and computing.* 2015;29(4):533-7.

135. Sharwood-Smith G, Bruce J, Drummond G. Assessment of pulse transit time to indicate cardiovascular changes during obstetric spinal anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2006;96(1):100-5.

136. Weissler AM, Peeler RG, Roehll WH, Jr. Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1961;62:367-78.

